

Клініко-гемостазіологічні аспекти повторної прееклампсії

Д. О. Говсєєв

Міський клінічний пологовий будинок № 5 м. Києва

Мета дослідження: вивчення клініко-гемостазіологічних аспектів у жінок з повторною прееклампсією.

Матеріали та методи. Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. Ретроспективну групу склали 60 жінок з прееклампсією і/або втратою плода в анамнезі. Ретроспективна група розділена на 2 підгрупи: підгрупа I – 30 пацієнток з втратою плода, в яких прееклампсія мала місце до 29 тиж; підгрупа II – 30 пацієнток, яких було розроджено від 29 до 34 тиж у зв'язку з прееклампсією, що почалася. Контрольну групу склали 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності, не обтяженим акушерсько-гінекологічним і тромботичним анамнезом.

Результати. За результатами проведеного дослідження можна відзначити, що під час аналізу спектра тромбофілічних станів у пацієнток ретроспективної групи виявлена дуже висока частота різних генетичних і набутих форм тромбофілії у порівнянні з контрольною групою.

Заключення. Результати проведених досліджень свідчать про істотну роль тромбофілії в патогенезі розвитку прееклампсії: частота тромбофілії у пацієнток ретроспективної групи достовірно вище, ніж у жінок контрольної групи. Це є науковим обґрунтуванням для розроблення вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів на основі патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції.

Ключові слова: прееклампсія, клініка, гемостаз.

Вивчення проблеми прееклампсії (ПЕ), як і раніше, залишається актуальним, оскільки вона є провідною причиною материнських і перинатальних втрат, посідає одне з головних місць серед ускладнень, що негативно впливають на репродуктивне здоров'я матері і дитини [1–3]. Крім того, актуальність цієї проблеми зумовлена також негативними віддаленими наслідками прееклампсії для материнського організму [4–6]. На думку багатьох авторів [7–10], у більшості жінок, що мали це акушерське ускладнення, формуються хронічна патологія нирок, гіпертонічна хвороба, ендокринні порушення, проте дані про частоту повторної прееклампсії є дуже суперечливими і мають достатньо дискусійний характер. До теперішнього часу немає чітких критеріїв і тестів, за допомогою яких можна було б оцінити ризик розвитку повторної прееклампсії, визначити прогноз перебігу вагітності і пологів у жінок цієї групи.

Незважаючи на численні наукові дослідження з проблеми прееклампсії багато питань залишаються до кінця не вирішеними. На нашу думку, в першу чергу це стосується клініко-гемостазіологічних аспектів у жінок з повторною прееклампсією.

Мета дослідження: вивчення клініко-гемостазіологічних аспектів у жінок з повторною прееклампсією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. Ретроспективну групу склали 60 жінок з ПЕ і втратою плода в анамнезі. Ретроспективна група була розділена на 2 підгрупи: підгрупа I – 30 пацієнток з втратою плода, в яких ПЕ мала місце до 29 тиж; підгрупа II – 30 пацієнток, яких було розроджено від 29 до 34 тиж у зв'язку з

ПЕ, що розпочалась. Вік обстежених коливався від 20 до 40 років. Усіх пацієнток обстежено ретроспективно, обстеження включало клінічні, лабораторні і інструментальні методи, аналіз акушерсько-гінекологічного, тромботичного, у тому числі і родинного тромботичного, анамнезу.

До проспективної частини дослідження з ретроспективної було включено 30 пацієнток з ПЕ в анамнезі, які звернулися на етапі планування вагітності (Ia підгрупа), а також 30 пацієнток з ПЕ в анамнезі, які звернулися вже будучи вагітними (на терміні від 6 до 13 тиж) – IIa підгрупа. Усі пацієнтки Ia підгрупи спостерігалися з фертильного циклу, а пацієнтки IIa підгрупи – з моменту звернення; проводилася комплексна профілактична підготовка до вагітності залежно від результатів клініко-гемостазіологічного обстеження і анамнестичних даних. Пацієнтки проспективної групи спостерігалися протягом всього гестаційного періоду до розродження. Контрольну групу склали 30 жінок з неускладненим перебігом вагітності, не обтяженим акушерсько-гінекологічним і тромботичним анамнезом.

Серед обстежених пацієнток ретроспективної групи першовагітних було 10,0%, повторновагітних – 16,7%, першовагітних першороділець – 10,0%, повторновагітних першороділець – 43,3%, повторновагітних повторнороділець – 16,7%.

Під час аналізу акушерської патології у обстежених пацієнток виявляли високу частоту акушерських ускладнень: загроза переривання вагітності мала місце у 100% пацієнток I і II підгруп (оскільки ПЕ дозволяє встановити діагноз загрози переривання вагітності), порушення матково-плацентарного кровотоку мало місце у більшості пацієнток обох груп, і його діагностували у 83,3% вагітних. Синдром затримки розвитку плода був діагностований у 80,0% пацієнток I підгрупи і у 30,0% пацієнток II підгрупи. У 16,7% пацієнток I підгрупи мала місце антенатальна загибель плода. Передчасні пологи були у 23,3% пацієнток I підгрупи і у 70,0% II підгрупи. У 10,0% жінок післяпологовий період ускладнився кровотечею, у 6,7% – тромбозом. У 100% пацієнток вагітність перебігала на фоні ПЕ.

Усіх жінок II підгрупи у зв'язку з ПЕ було розроджено екстрено шляхом операції кесарева розтину: 10,0% жінок в терміні 28–31 тиж, 23,3% – в терміні 32–33 тиж, 30,0% – 34–37 тиж, 40,0% – в терміні 38–40 тиж і 6,7% жінок в терміні 40 тиж. Загальна крововтрата склала 350–500 мл у 40,0% породілець, 500–1000 мл – у 50,0%, більше 1000 мл (1200–2400 мл) – у 10,0% породілець.

Як видно з отриманих результатів, особливістю репродуктивної функції обстежених пацієнток була висока частота несприятливих результатів і ускладнень вагітності.

У I підгрупі гінекологічний анамнез є наступним: інфекційні захворювання виявлені у 10,0% пацієнток, міома матки – у 33,3%, ендометріоз – у 30,0%, хронічне запалення придатків матки (хронічний сальпінгоофорит) був виявлений у 43,3%, у 33,3% мала місце ерозія шийки матки, а дисфункція яєчників виявлена у 63,3% пацієнток.

У II підгрупі у відсотковому відношенні гінекологічна патологія була розподілена таким чином: інфекційні захворювання виявлені у 13,3% пацієнток, міома матки – у 33,3%, ендометріоз – у 30,0%, хронічне запалення придатків матки (хронічний

сальпінгофорит) був виявлений у 43,3%, у 33,3% діагностована ерозія шийки матки, а дисфункція яєчників – у 63,3% пацієнток.

Отже, можна відзначити, що і в I, і в II підгрупах мала місце досить висока частота дисфункції яєчників і хронічного сальпінгофориту – 56,7% і 36,7% відповідно.

За отриманими даними можна відзначити, що найчастішими екстрагенітальними патологіями в обох групах були анемія – 36,7% і артеріальна гіпертензія – 13,3%, тромбози в анамнезі виявили у 10,0% пацієнток.

У зв'язку з тим, що у дослідженні розглядаються питання тромбофілії, особлива увага була приділена родинному тромботичному анамнезу пацієнток – тромботичним ускладненням у кровних родичів, що виникли до 55 років.

Так, найпоширенішою патологією під час аналізу родинного тромботичного анамнезу було варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 56,7%. Друге місце за частотою виявлення належить інфаркту міокарда – 43,3%. Інсульт у родичів обстежених пацієнток виявляли у 36,7% випадків, а тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) – у 10,0%. Так само мало місце і поєднання декількох тромботичних ускладнень в одного з родичів.

Проспективну групу склали 60 пацієнток з ПЕ в анамнезі, які були проконсультовані і обстежені до настання вагітності (в рамках ретроспективної групи). З 60 пацієнток 30 готували до вагітності і вели з ранніх термінів аж до розродження і післяпологового періоду; інші 30 звернулися в термін вагітності 6–13 тиж – у 33,3% з цих жінок мали місце ознаки загрози переривання вагітності (підвищений тонус матки, біль унизу живота).

У всіх обстежених був обтяжений акушерський анамнез. Так, ЗРП виявляли у 60,0%, антенатальна загибель плода мала місце у 6,7% вагітних, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) – у 26,7% і відшарування хоріона – у 33,3%; попередня/і вагітність/і у всіх пацієнток перебігала з ПЕ.

Консультації, клініко-гемостазіологічне обстеження, ведення вагітності, необхідне лікування, розродження проводили на базі пологового будинку № 5 м. Києва.

Клінічне обстеження пацієнток включало збір особистого і родинного анамнезу, оцінку менструальної і репродуктивної функцій, вивчення акушерсько-гінекологічного і тромботичного анамнезу, екстрагенітальної патології; особливу увагу приділяли аналізу особливостей перебігу попередніх вагітностей, що ускладнилися ПЕ. У проспективно обстежених групах здійснювали динамічний контроль перебігу справжньої вагітності і її результатів для матері і плода. Лабораторне обстеження включало динамічну оцінку загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові. У всіх пацієнток було проведено дослідження системи гемостазу, включаючи стандартну коагулограму, тромбоеластографію (ТЕГ), оцінювання функції тромбоцитів, визначення: глобальної функції протеїну С, рівнів D-димера, розчинних комплексів мономерів фібрину (РКМФ), гомоцистеїну, антифосфоліпідних антитіл (АФА) і їхніх кофакторів, генетичних форм тромбофілії, генетичних поліморфізмів компонентів системи гемостазу, у тому числі поліморфізмів прозапальних цитокінів.

Критеріями включення у дослідження були:

- планування вагітності пацієнтками або вже вагітні (термін вагітності до 12 тиж) у віці від 18 до 40 років;
- наявність обтяженого акушерського анамнезу: попередня/і вагітність/і була ускладнена ПЕ;
- добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- супутня важка екстрагенітальна патологія (ниркова недостатність; печінкова недостатність; артеріальна гіпертензія, резистентна до терапії; декомпенсовані вади серця; серцева недостатність; психічні розлади; туберкульоз; злоякісні новоутворення тощо, при яких вагітність протипоказана);

- хронічний алкоголізм, зловживання лікарськими препаратами або наркотична залежність, психічні захворювання, важкі неврози або будь-які інші стани, які, на думку дослідника, могли призвести до недотримання пацієнткою умов справжнього протоколу;

- будь-які клінічно значущі стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку пацієнтки, результати оцінювання, що проводили у рамках дослідження, або порушити процес проведення дослідження;

- захворювання або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки і ефективності досліджуваної терапії або що є протипоказанням до неї: ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотечі, пов'язаний з порушенням гемостазу, за винятком ДВЗ-синдрому;

- органічні пошкодження зі схильністю до кровоточивості (наприклад гостра виразка шлунку або дванадцятипалої кишки);
- індукована для гепарину тромбоцитопенія (тип II);
- в анамнезі травми або оперативні втручання на ЦНС;
- септичний ендокардит;
- тромбоцитопенія <100/мкл, не пов'язана з ДВЗ-синдромом;
- гіперчутливість до одного або більше з досліджуваних препаратів або їхніх компонентів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було визначено дані щодо структури генетичної тромбофілії у пацієнток ретроспективної і контрольної груп. Отримані результати свідчать, що частота тромбофілії, у порівнянні з контрольною групою, і в I, і в II підгрупах висока.

Так, мутація чинника V Leiden в гомозиготній формі була виявлена у 3,3% пацієнток I і II підгруп. У жінок з гомозиготною формою мутації в анамнезі були тромбози, а в їхніх матерів так само була виявлена мутація V Leiden і ПЕ в анамнезі. У гетерозиготній формі ця мутація виявлена у 16,7% і 6,7% пацієнток I і II підгруп відповідно. Що ж до частоти даної мутації в контрольній групі, то вона не виявлена ні в одній з обстежених.

Поліморфізм протромбіну в гомозиготній формі був відсутній в основних підгрупах і в контрольній групі. Що стосується гетерозиготної форми даного поліморфізму, то розподіл був наступний: усього з 60 пацієнток він виявлений у 2 (3,3%): у 3,3% в I підгрупі і у 3,3% у II. У контрольній групі гетерозиготної форми не було виявлено в жодній з обстежених.

Гомозиготна форма поліморфізму PAI-1 у обстежених пацієнток виявлена в середньому у 26,7%: у I підгрупі – у 36,7%, у II – у 20,0% пацієнток. У контрольній групі даний поліморфізм був виявлений у 6,7% обстежених. Гетерозиготну форму діагностували в середньому у 40% пацієнток: у 53,3% і 26,7% в I і II підгрупах відповідно.

Що ж до поліморфізму гена фібриногену, розподіл був наступний: гомозиготна форма виявлена всього у 6,7% пацієнток: у 10,0% і 3,3% в I і II підгрупах відповідно, в контрольній групі – у 3,3%; гетерозиготна форма – у 13,3%, 20,0% і 3,3% відповідно.

Найчастіше з досліджуваних поліморфізмів виявляли поліморфізм гена MTHFR: зі всіх обстежених ретроспективної групи гомозиготну форму даного поліморфізму діагностували в середньому у 26,7%: з них у 33,3% в I підгрупі і у 20,0% – у II. У контрольній групі гомозиготний поліморфізм діагностували у 16,7% пацієнток. Що стосується цифр для гетерозиготної форми, то вони наступні: 50,0% 70,0% і 23,3% відповідно. Усім пацієнткам з даними поліморфізмами проводили дослідження крові на наявність гіпергомоцистеїнії. У всіх пацієнток з гомозиготним поліморфізмом даного гена мала місце гіпергомоцистеїнемія (середнього або важкого ступеня тяжкості); у контрольній групі у 6,7% випадків мала місце гіпергомоцистеїнемія середнього ступеня тяжкості. Зі всіх обстежених з гетерозиготною формою поліморфізму MTHFR гіпергомоцистеїнемія виявлена у 23,3% (легкого або середньо-

го ступеня); у контрольній групі у 6,7% мала місце гіпергомоцистеїнемія легкого ступеня тяжкості.

Отримані результати свідчать, що в I підгрупі частота антифосфоліпідного синдрому (АФС) більш ніж у два рази перевищує таку у II підгрупі.

Варто відзначити той факт, що під час аналізу структури тромбофілії у пацієнток привертає на себе увагу наявність великого числа мультигенних форм тромбофілії. Зі всіх пацієнток ретроспективної групи такі виявляли у 83,3%: у I підгрупі – у 90,0%; у II – у 73,3% пацієнток. Генетична тромбофілія мала місце у 86,7% обстежених.

Що ж до комбінованих форм (тобто поєднання генетичної тромбофілії і АФА), то в контрольній групі не було виявлено жодного випадку, у I підгрупі – у 36,7% пацієнток, а в II підгрупі – у 16,7%.

Отже, можна відзначити, що під час аналізу спектра тромбофілічних станів у пацієнток ретроспективної групи виявлена дуже висока частота різних генетичних і набутих форм тромбофілії у порівнянні з контрольною групою.

Тромбофілічні стани у пацієнток ретроспективної групи виявляли у 86,7% в порівнянні з контрольною групою – 13,3%.

Клинико-гемостазиологические аспекты повторной преэклампсии Д.А. Говсеев

Цель исследования: изучение клинико-гемостазиологических аспектов у женщин с повторной преэклампсией.

Материалы и методы. Было проведено клинико-гемостазиологическое обследование 150 пациенток. Ретроспективную группу составили 60 женщин с преэклампсией и/или потерей плода в анамнезе. Ретроспективная группа разделена на 2 подгруппы: подгруппа I – 30 пациенток с потерей плода, у которых преэклампсия имела место до 29 нед; подгруппа II – 30 пациенток, которых родоразрешили от 29 до 34 нед в связи с начавшейся преэклампсией. Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением беременности, неотягощенным акушерско-гинекологическим и тромботическим анамнезом.

Результаты. По результатам проведенного исследования можно отметить, что при анализе спектра тромбофилических состояний у пациенток ретроспективной группы выявлена очень высокая частота различных генетических и приобретенных форм тромбофилии по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенной роли тромбофилии в патогенезе развития преэклампсии: частота тромбофилии у пациенток ретроспективной группы достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. Это является научным обоснованием разработки усовершенствованного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий на основе патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: преэклампсия, клиника, гемостаз.

Так само достовірно вище частота мультигенних тромбофілій у пацієнток ретроспективної групи в порівнянні з контрольною групою – 83,3% проти 10,0%. АФА у всіх обстежених пацієнток ретроспективної групи виявляли у 23,3%, а в обстежених контрольній групі – лише у 6,7%. Гіпергомоцистеїнемія у пацієнток I і II підгруп виявлена у 50,0%, а в контрольній групі – у 13,3%, причому в контрольній групі не було жодного випадку важкої форми гіпергомоцистеїнемії.

Крім того, у контрольній групі достовірно рідше виявляли гомозиготні форми тромбофілії, а також не було виявлено ні мутації чинника V Leiden, ні мутації протромбіну G20210A – найбільш тромбогенних мутацій.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про істотну роль тромбофілії в патогенезі розвитку ПЕ: частота виявлення тромбофілії у пацієнток ретроспективної групи достовірно вище, ніж у пацієнток контрольної групи. Це є науковим обґрунтуванням для розроблення вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів на основі патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції.

Clinical-Haemostasiological aspects repeated preeclampsia D.A. Govseev

The objective: studying clinical-gemostasiological aspects at women with repeated preeclampsia.

Patients and methods. By us it has been spent clinical-gemostasiological inspection of 150 patients. The retrospective group was made by 60 women with preeclampsia and-or fetus loss in the anamnesis. The retrospective group is divided into 2 subgroups: a subgroup I – 30 patients with fetus loss at which preeclampsia took place till 29 weeks; a subgroup II – 30 patients, which delivery from 29 till 34 weeks in connection with begun preeclampsia. The control group consisted of 30 women with uncomplicated pregnancy, not burdened obstetric and gynecological and thrombotic history.

Results. According to the results of the study may be noted that the analysis of the spectrum of thrombophilic states in patients retrospective group found a very high incidence of various genetic and acquired forms of thrombophilia compared with the control group.

Conclusion. Results of the spent researches testify to an essential role thrombophilia in patogenesis developments preeclampsia: frequency thrombophilia at patients of retrospective group authentically above, than at women of control group. It is a scientific substantiation of working out of advanced algorithm of treatment-and-prophylactic actions on a basis patogenetical well-founded medicamentous correction. The received results will be presented by us in the following scientific message.

Key words: preeclampsia, clinic, a hemostasis.

Сведения об авторах

Говсеев Дмитрий Александрович – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (044) 275-80-77

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківський Б.М., Дашкевич В.Є. Ведення вагітності та пологів при пре-еклампсії, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика / Метод. рекомендації. – К., 2009. – 32 с.
2. Степанковская Г.М., Венцковский Б.М. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 2010. – 672с.
3. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навч. посібник. – К.: Аконті, 2012. – 112 с.
4. Коломійцева А.Г. Поздние гестозы беременных // Вісник асоц. акушерів-гінекологів України. – 1999. – №3. – С.79-89.
5. Степанківська Г.К., Михайленко О.Т. Акушерство.– К.: Здоров'я, 2000. – 580 с.
6. Венцковский Б.М., Жегулович В.Г. Современные принципы лечения позднего токсикоза беременных //Лікування та діагностика. – 2007. – № 1. – С. 42-44.
7. Коломійцева А.Г., Віденко Л.В. Волемічні зміни у вагітних з пре-еклампсією // 36. наукових праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – К., 2002. – С. 51-55.
8. Кабанова Н.В., Захарченко Л.В. Безопасное материнство как актуальная проблема современного акушерства // Збірн. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009. – С. 292-295.
9. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Со-

временные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акушерство и гинекология. – 2008. – №5. – С.6-9.
10. Чайка В.К., Бабич Т.Ю., Белоусов Г.В. Программа охраны материнства и детства в семье (безопасное материнство) – профилактика акушерских и перинатальных потерь // Збірн. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009.-С.460-463.

Статья поступила в редакцию 05.04.2016