

Стан плода у вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних розладів після застосування протитромботичної терапії

С.І. Жук¹, І.В. Ус²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Перинатальний центр м. Києва

Мета дослідження: вивчення стану плода у вагітних із загрозою передчасних пологів тромбофілічного генезу після застосування протитромботичної терапії.

Матеріали та методи. Проведено лікування 66 жінок із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних розладів. Розроблена схема корекції порушень гемостазу із використанням гепарину сульфату, низькомолекулярного гепарину беміпарину натрію, антиагрегата ацетилсалicyлової кислоти, фолієвої кислоти, вітамінів групи В та омега-3-поліненасичених жирних кислот залежно від причини та характеру вираженості тромбофілічних розладів. У всіх вагітних вивчали стан плода до та після лікування.

Результати. Використання протитромботичної корекції у 36 вагітних одночасно зі стандартною схемою лікування загрози передчасних пологів привело до покращання стану плода: зменшилась кількість патологічних кардіотокографічних змін, збільшився загальний бал оцінки біофізичного профілю плода, доплерометричне дослідження кровотоку у пуповині свідчило про зниження індексів судинного опору та, як результат, – про компенсацію кровообігу.

Заключення. Розроблена протитромботична корекція дозволила досягнути покращання стану плода у вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних порушень.

Ключові слова: тромбофілічні розлади, загроза передчасних пологів, протитромботична корекція, плід, доплерометрія.

Протягом останніх років було відкрито низку набутих та генетичних факторів, асоційованих із підвищенням тромботичного ризику. Своєчасне та комплексне оцінювання індивідуального ризику виникнення тромбозів особливо актуальне в акушерстві.

Вагітність – стан, який є своєрідним екзаменом на наявність прихованої тромбофілії, оскільки сама вагітність супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і у 5–6 разів підвищує ризик виникнення тромбозів, що призводить до реалізації раніше безсимптомної тромбофілії [5, 6]. До основних змін гемостазу під час вагітності належать: збільшення тромбоцитарної активності, посилення прокоагулянтних властивостей ендотелію, збільшення вмісту факторів згортання крові, зниження антикоагулянтної активності. Зазначені особливості системи гемостазу мають компенсаторно-приспосувальний характер і є необхідними як для нормального формування фетоплацентарного комплексу, так і обмеження крововтрати під час пологів [2, 3].

Якщо раніше обговорювалась лише роль материнської тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень, то сьогодні з'явилися дані про роль плодової тромбофілії у генезі репродуктивних втрат. Багаточислені вроджені аномалії коагуляції крові можуть також передаватись по спадковості плоду, що зумовлює тромбоутворення в плаценті з боку плода. Поки що немає однозначної відповіді, чи є ризик пато-

логії плаценти більш високим ризиком материнської чи плодової тромбофілії, однак дослідження останніх років свідчать про важливу роль спадковості у плода в загальному ризику виникнення тромбозу [10, 11].

Розміщення плацентарних судин забезпечує повне відокремлення кровотоку матері від кровотоку плода. Тромбоз судин плаценти може відбуватись у материнській та плодовій частині або проміжному міжворсинчастому просторі. Таким чином, судинні ускладнення при тромбофіліях як на материнській, так і на плодовій поверхні плаценти призводять до зниження плацентарної функції, позаяк часте утворення мікротромбів в судинах плаценти зумовлює зменшення функціональної площини її поверхні [7–9].

За наявності тромбофілії матково-плацентарний кровообіг характеризується місцевою ендотеліальною дисфункцією, вазоспазмом, мікротромбозом, що призводить до місцевої ішемії і як результату – до активації передчасної активності міометрія [1]. Крім того, під дією маркерів тромбофілії – антифосфоліпідних антитіл (АФА) та гомоцистеїну – відбувається дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів, які активують колагенази у процесі ремоделювання екстрацелюлярного матриксу шийки матки, що призводить до структурних змін шийки матки.

Раніше тромбофілії в патогенезі ускладнень вагітності розглядалися лише з погляду мікротромбозів судин плаценти, але на сьогодні погляди на патогенетичний вплив тромбофілії значно розширилися. Це пов'язано з вивченням ролі системи гемостазу та нетромботичних ефектів тромбофілії під час гестаційного процесу [4, 5]. Тож важливим є розроблення схем корекції порушень у системі гемостазу у вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних розладів, що необхідно не лише для пролонгування вагітності, а і для профілактики плацентарної дисфункції та плодової гіпоксії.

Мета дослідження: вивчення стану плода у вагітних із загрозою передчасних пологів тромбофілічного генезу після застосування протитромботичної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені пацієнтки, що перебували на лікуванні в Перинатальному центрі м. Києва з приводу загрози передчасних пологів. Усі пацієнтки були розподілені на дві підгрупи. Підгрупу А склали 36 пацієнток, які отримували лікувальні заходи з приводу загрози передчасних пологів та корекцію тромбофілічного стану; підгрупу Б склали 30 пацієнток, які отримували стандартну схему токолітичної терапії.

Запропонований лікувальний комплекс призначався усім пацієнткам підгрупи А залежно від виявленого дефекту гемостазу та виду тромбофілії. Так, серед пацієнток підгрупи А у 12 було діагностовано гіпергомоцистеїнемія, у 9 виявлена циркуляція антифосфоліпідних антитіл, у 15

Аналіз кардіотокограм (частота відхилень від нормативних даних) в обстежуваних жінок

Показники	Підгрупа А, n=36		Підгрупа Б, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Порушення базального ритму	0	0	0	0
Зменшення АМО, n (%)	19 (52,8)	9 (25,0)	13 (43,3)	12 (40,0)
Відсутність акцелерацій, n (%)	4 (11,1)	5 (13,9)	4 (13,3)	4 (13,3)
Децелерації, n (%)	2 (5,6)	0	1 (3,3%)	2 (6,7)
Ареактивний НСТ, n (%)	6 (16,7)	3 (8,3)	6 (20,0%)	6 (20,0)
Сума КТГ, M±m	7,20±0,1	8,4±0,2	7,55±0,1	7,1±0,1

Таблиця 2

Аналіз показників БФП (частота відхилень від нормативних даних) в підгрупах А та Б на фоні проведеного лікування, n (%)

Показники БФПП	Підгрупа А, n=36		Підгрупа Б, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Ареактивний НСТ	6 (16,7)	3 (8,3)	6 (20,0)	6 (20,0)
Дихальні рухи плода	1 (2,8)	0	1 (3,33)	3 (10,0)
Рухи плода	2 (5,6)	1 (2,8)	3 (10,0)	2 (6,7)
Тонус плода	2 (5,6)	0	1 (3,33)	2 (6,7)
Маловоддя	10 (25,0)	8 (22,2)	7 (23,3)	6 (20,0)
Середня оцінка, бали	7,28±0,01	8,6±0,11	7,51±0,01	7,4±0,01

діагностовані тромбофілічні розлади, зумовлені генетичними дефектами в системі гемостазу. Лікування, що призначали, було комплексним, однак мало виключно індивідуальний характер.

Пацієнткам із тромбофілічними розладами та загрозою передчасних пологів призначали гепариніди (сулодексид), антиагрегати (ацетилсаліцилову кислоту), фолієву кислоту, вітаміни групи В, омега-3-поліненасичені жирні кислоти.

Сулодексид призначали всім пацієнткам із тромбофілічними розладами за наступною схемою: 600 ЛО/2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів з моменту надходження до стаціонару з подальшим пероральним вживанням по одній капсулі (250 ЛО) 2 рази на добу до моменту розродження.

При встановленні циркуляції АФА додатково призначали ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг на добу. Вона у запропонованій дозі активує синтез ендотелієм судин простагліну, який є природним дезагрегатом тромбоцитів.

Призначення фолієвої кислоти та вітамінів групи В є єдиним доведеним методом зниження концентрації гомоцистеїну в якості профілактики акушерських ускладнень. У комплексній патогенетичній схемі корекції тромботичних ускладнень на фоні гіпергомоцистеїнемії призначали препарат фолієвої кислоти по 4 мг на добу та збалансований комплекс вітамінів групи В, який містить октотіаміну 25,0 мг, рибофлавіну – 2,5 мг, піридоксину – 40,0 мг, ціанокобаламіну – 0,25 мг по 1 капсулі два рази на день.

Омега-3-жирні кислоти призначали по 1000 мг 2 рази на добу: 1 капсула містить 1000 мг 90% етилових ефірів омега-3-ненасичених жирних кислот, до складу яких входять 840 мг етилових ефірів ейкозапентаєнової кислоти – ЕПК (46%) і докозагексаєнової кислоти (38%). Омега-3-жирні кислоти активно впливають на гемостаз, покращують реологічні властивості крові, сприяють лізису свіжих тромбів. Тромботична дія пов'язана зі зміною під впливом омега-3-жирних кислот складу клітинних мембран, у тому числі мембран тромбоцитів та еритроцитів, що характеризується зменшенням частки арахідонової кислоти (АК) і збільшенням рівня ЕПК. Унаслідок цього відбувається зниження синтезу тромбоксану

А2 (потужного вазоконстриктора та активатора агрегації тромбоцитів) та ейкозаноїдів (дериватів АК, що посилюють тромбоутворення), збільшення синтезу тромбоксану А3 (слабкого вазоконстриктора та індуктора агрегації тромбоцитів) та ейкозаноїдів лінії Е3 (попередником яких є ЕПК, що не має коагуляційного ефекту).

Базисна терапія лікування вагітних із загрозою передчасних пологів включала стандартні схеми лікування препаратами, передбаченими протоколами надання медичної допомоги МОЗ України: профілактика синдрому дихальних розладів плода, токолітична терапія гексопреналіну сульфатом у дозі 2 мг внутрішньовенно краплинно на фізіологічному розчині 200,0 мл на час проведення профілактики синдрому дихальних розладів плода.

Ультразвукові дослідження, біофізичний профіль плода (БФПП), доплерометрію в судинах пуповини здійснювали у кабінеті функціональної діагностики Перинатального центру м. Києва, кардіотокографію (КТГ) – у кабінеті КТГ Перинатального центру м. Києва.

Комплексне ультразвукове дослідження включало фетометрію, плацентографію, оцінювання кількості і якості навколоплідних вод, доплерометричне дослідження кровотоку в артерії і вені пуповини (за допомогою апарату PHILIPSHD 11-XE). Для визначення положення передлежачої частини плода та основних біометричних показників (біпаріетальний розмір голівки, середній діаметр живота, довжина трубчастих кісток), визначення генералізованих, дихальних рухів та тонусу плода, локалізації, товщини і структурного стану плаценти, а також оцінки кількості навколоплідних вод, проводили серію поздовжніх та поперечних сканувань.

Антенатальну КТГ здійснювали за допомогою кардіотокографа «Неасо». Інтерпретацію отриманих даних проводили з використанням шкали Fisher.

БФПП вивчали з 30 тиж вагітності при ультразвуковому дослідженні та КТГ. Оцінювання показників проводили за Vintzileos і співавторами (1983): 7–8 балів – задовільний стан, 5–6 балів – сумнівний тест, 4 бали та нижче – патологічна оцінка БПП.

Таблиця 3

Сумарна оцінка показників БФПП до та після лікування у підгрупах, n (%)

Сумарна оцінка	Підгрупа А, n=36		Підгрупа Б, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
7-10 балів	9 (25,0)	15(41,7)	5 (16,7)	9 (30,0)
5-6 балів	29 (80,6)	21 (58,3)	25 (83,3)	19 (63,3)
4 бали та нижче	-	-	-	2 (6,7)

Таблиця 4

Результати доплерометричних досліджень в обстежуваних, n (%)

Патологічні доплерометричні індекси	Підгрупа А, n=36		Підгрупа Б, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СДС	11 (30,6)	7 (19,4)	9 (30,0)	11 (36,7)
ІР	10 (27,8)	7 (19,4)	10 (33,3)	12 (40,0)

Таблиця 5

Середні значення динаміки СДС та ІР в артерії пуповини у підгрупах А та Б на фоні лікування

Гестація, тиж	Підгрупа А, n=36				Підгрупа Б, n=30			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	СДС	ІР	СДС	ІР	СДС	ІР	СДС	ІР
22-27	2,97±0,91	0,70±0,2	2,91±0,91	0,67±0,2	2,98±0,93	0,68±0,2	3,63±0,51	0,86±0,22
28-33	3,02±0,95	0,69±0,3	2,89±0,90	0,65±0,3	2,95±0,90	0,69±0,2	3,60±0,53	0,82±0,31
34-36	2,98±0,94	0,66±0,2	2,74±0,91	0,58±0,2	2,83±0,91	0,64±0,2	3,56±0,42	0,79±0,24

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінюючи дані КТГ після проведеного лікування (табл. 1) слід відзначити, що кардіотокографічна картина на початку лікування загрози передчасних пологів була подібною в обох підгрупах. Пацієнтки підгрупи А продемонстрували покращання окремих показників КТГ та загальної оцінки КТГ після проведеного лікування: вдвічі зменшились частота ареативного нестресового тесту (НСТ) – від 16,7% до 8,3% та амплітуда миттєвих осциляцій (АМО) – від 52,8% до 25,0%, були відсутні децелерації; середній бал оцінки КТГ збільшився від 7,20±0,1 до 8,4±0,2. Що стосується підгрупи Б, то покращання окремих показників не спостерігалось, сумарна оцінка КТГ знизилась з 7,55±0,1 до 7,1±0,1.

Аналізуючи результати дослідження БФПП у вагітних в термін гестації 30 і більше тижнів, слід відзначити, що в результаті терапії спостерігалася позитивна тенденція до покращання окремих показників та зростання загальної оцінки БФПП (8,6±0,11 бала) у порівнянні з первинним обстеженням (7,28±0,01 бала) (табл. 2, 3).

При оцінюванні БФПП слід відзначити, що на початку лікування задовільний стан спостерігався у 9 (25,0%) плодів у підгрупі А, а після проведеного комплексного лікування – у 15 (41,7%) плодів. На початку лікування сумнівний стан виявили у 29 (80,6%), а після лікування – у 21 (58,3%) плода у підгрупі А.

Аналізуючи вплив проведеного загальноприйнятого лікування у підгрупі Б за оцінкою БФПП покращання стану плодів не відзначено.

Узагальнюючи, слід відзначити, що застосування комплексної індивідуальної терапії сприятливо вплинуло на компенсаторні механізми фетоплацентарного комплексу, про що свідчать показники БФПП при первинному обстеженні і в процесі рекомендованої терапії.

Для визначення комплексної оцінки стану плода проводили УЗД із доплерометрією в артерії пуповини і оціню-

вання доплерометричних індексів на фоні проведеного лікування (табл. 4). При оцінюванні доплерометричної картини у підгрупі А спостерігалась тенденція до зменшення кількості випадків патологічних доплерометричних індексів: СДС – від 30,6% до 19,4%, ІР від 27,8% до 19,4%. У підгрупі Б частота випадків зазначених індексів мала тенденцію до збільшення: СДС – від 30,0% до 36,7%, ІР – від 33,3% до 40,0%.

Також у підгрупі А спостерігалась позитивна тенденція щодо зменшення середнього значення доплерометричних індексів після лікування, що свідчить про покращання процесів гемоциркуляції. У підгрупі Б, навпаки, даний показник мав тенденцію до збільшення (табл. 5).

Отже, на фоні проведеної протитромботичної терапії у підгрупі А спостерігалось деяке покращання індексів судинного опору в артеріях пуповини на відміну від підгрупи Б, де така тенденція не виявлена.

ВИСНОВКИ

При дослідженні функціонального стану плода за допомогою ультразвукового дослідження з визначенням біофізичного профілю та доплерометрії встановлено, що у жінок із загрозою передчасних пологів, які отримували комплексну протитромботичну терапію, зменшилась кількість патологічних кардіотокографічних змін (частота ареативного нестресового тесту, знижена амплітуда миттєвих осциляцій), збільшився загальний бал оцінки біофізичного профілю плода. Допплерометричне дослідження кровотоку в артерії пуповини свідчить про зниження індексів судинного опору та компенсацію кровообігу.

Таким чином, лікування загрози передчасних пологів на фоні тромбофілічного стану повинно включати протитромботичну терапію, що впливає на основні ланки патогенезу цієї патології. Таким вимогам відповідає запропонований у даному дослідженні комплекс терапевтичних заходів, що дає можливість покращити стан плода у вагітних із загрозою передчасних пологів тромбофілічного генезу.

Состояние плода у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне тромбофилических расстройств после проведения противотромботической терапии
С.И. Жук, И.В. Ус

State of fetus in pregnant with the threat of premature births and thrombophilic disorders after treatment of coagulation disorders
S.I. Zhuk, I.V. Us

Цель исследования: изучение состояния плода у беременных с угрозой преждевременных родов тромбофилического генеза после проведения противотромботической терапии.

Материалы и методы. Проведено лечение 66 женщин с угрозой преждевременных родов на фоне тромбофилических нарушений. Разработана схема коррекции нарушений гемостаза с использованием гепариноида сулодексида, низкомолекулярного гепарина бемипарина натрия, антиагрегата ацетилсалициловой кислоты, фолиевой кислоты, витаминов группы В и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в зависимости от причины и характера выраженности тромбофилических расстройств. У всех беременных изучали состояние плода до и после лечения.

Результаты. Использование противотромботической коррекции у 36 беременных одновременно со стандартной схемой лечения угрозы преждевременных родов привело к улучшению состояния плода: уменьшилось количество патологических кардиотокографических изменений, увеличился общий балл оценки биофизического профиля плода, доплерометрическое исследование кровотока в пуповине указывало на снижение индексов сосудистого сопротивления, что свидетельствовало о компенсации кровотока.

Заключение. Разработанная противотромботическая коррекция позволила достичь улучшения состояния плода у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне тромбофилических нарушений.

Ключевые слова: тромбофилические нарушения, угроза преждевременных родов, противотромботическая коррекция, плод, доплерометрия.

The objective: to study the state of fetus in women with the threat of premature births of thrombophilic genesis after treatment of coagulation disorders.

Patients and methods. Treatment is conducted 66 women with the threat of premature births and thrombophilic disorders. Correction of coagulation disorders is developed with the use of heparinoid sulodexid, low-molecular heparin of bemparina sodium, antiagregant aspirin, folacin, vitamins of B and omega-3 fat acids dependency upon reason and character of expressed of the thrombophilic state. For all pregnant studied the state of the system of hemostasis and state of fetus before and after treatment.

Results. Use of the indicated therapy at 36 pregnant simultaneously with the standard chart of treatment of threat of premature births resulted in normalization of indexes of the system of hemostasis and improvement of the state of fetus: the amount of pathological cardiotocographic changes diminished, the general point of estimation of biophysical profile of fetus increased, dopplerometria research of blood stream in an umbilical cord specified on the decline of indexes of vascular resistance, that testified to indemnification of blood stream.

Conclusion. Correction of coagulation allowed to improve of the state of fetus in women with the threat of premature births of thrombophilic genesis.

Key words: thrombophilic disorders, threat of premature births, system of gemostasis, correction of coagulation disorders, fetus, dopplerometria.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

Ус Ирина Владимировна – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irina_us@list.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгушина В.Ф., Верейна Н.К. Изучение частоты выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 27–31.
2. Жук С.И., Біла В.В., Ус І.В., Атаманчук І.М. Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу // Здоров'я жінчини. – 2013. – № 10. – С. 62–70.
3. Жук С.И., Ус І.В., Атаманчук І.М. Клініко-лабораторна характеристика вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних станів // Biomedical and biosocial anthropology. – 2015. – № 25. – С. 141–145.
4. Зайнуліна М.С., Арутюнян А.В., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В., Миращвили М.И. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 4. – С. 90–98.
5. Корнюшина Е.А., Зайнуліна М.С. Нарушения в системе гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 4. – С. 89–95.
6. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды – тактика ведения с учетом срока гестации // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – № 2. – С. 13–17.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Генієвська М.Г. и соавт. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. – М.: Руссо, 2003. – 344 с.
8. Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родителсько-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 5–9.
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери – резервы снижения. – М.: Литтера, 2008. – 199 с.
10. Turan O., Turan S., Funai E. [et al.] A novel method to identify women at risk for impending preterm birth // Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 109. – P. 855–862.
11. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christensen O.B. [et al.] Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // Hum. Reprod. – 2006. – V. 21. – P. 2216–2222.

Статья поступила в редакцию 21.03.2016