

УДК: 618.3

О.А. Диндар, В.О. Бенюк, В.В. Курочка,
А.О. Семенюк

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОФІЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця
(м. Київ, Україна)

Ключові слова: вагітність, метаболічний синдром, тромбофілія.

Резюме. Вивчено роль тромбофілії в патогенезі основних акушерських ускладнень у жінок з метаболічним синдромом. Проаналізовано перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду при мультигенній формі тромбофілії й генетично детермінованого гіпофібринолізу у жінок з метаболічним синдромом. Розроблено принципи підготовки до вагітності, а також патогенетично обґрунтована профілактика з використанням низькомолекулярного гепарину, вітамінів та антиоксидантів у жінок з метаболічним синдромом.

Вступ

Останнім часом встановлення зв'язку між метаболічним синдромом (МС) і основними формами акушерської патології стало предметом досліджень як у нашій країні, так і за кордоном [1]. У науковій літературі особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при МС. У хворих на МС зустрічається гіперкоагуляція (підвищення концентрації фібриногену й активності VII фактору згортання крові), зниження фібринолітичної активності крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу [2, 4]. Відкриття наприкінці XX століття (1987 р.) антифосфоліпідного синдрому (АФС) і цілого ряду раніше невідомих, але розповсюджених форм генетичних дефектів системи гемостазу, що призводять до різноманітних тромботичних ускладнень (мутація фактора V Лейден, мутація протромбіну, мутація метилентетрагідрофолатредуктази (МТНFR), поліморфізм гена PAI – 1, поліморфізм тромбоцитарних рецепторів), як основних причин набутої й генетичної тромбофілії, дозволило значно поглибити уяву про патогенез багатьох захворювань в акушерській практиці [5, 6].

Тромбофілія, у тому числі й генетично обумовлена, підсилює і протромботичні механізми. За умов гіпофібринолізу (як внаслідок поліморфізму PAI – 1, так і інших причин) відбувається десинхронізація процесів фібринолізу і фібриноутворення. Це може призвести до дефектів імплантації та зниження глибини децидуальної інвазії трофобласта. Якщо при цьому відбувається також і циркуляція антифосфоліпідних антитіл – це погіршує ситуацію. Неповноцінні інвазії

трофобласту та ремоделювання спіральних артерій спричиняють порушення плацентарної перфузії, що призводить до розвитку таких ускладнень вагітності як гестоз, синдром втрати плода, плацентарна недостатність, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [3, 6]. Виходячи з викладеного вище, особливого значення набуває протитромботична профілактика і терапія.

Мета роботи

Вивчити взаємозв'язок між МС, тромбофілією й ускладненим перебігом вагітності, а також оптимізувати тактику ведення вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок із МС.

Матеріал і методи дослідження

Нами обстежено 77 жінок із МС у віці від 22 до 43 років. Середній вік склав $31,2 \pm 1,05$. Виявлення генетичних форм тромбофілії проводилось методом ПЛР (мутації МТНFR C677T, протромбіна G20210A; вивчався поліморфізм гена «675 4G/5G» PAI-1, поліморфізм «807C/T» у гені глікопротеїну GpIa тромбоцитів, поліморфізм «I/D» у гені тканинного активатора плазміногена, поліморфізм «I/D» у гені АПФ, поліморфізм «455G/A» у гені фібриногену, поліморфізм «1565 T/C» у гені глікопротеїна GpIIa тромбоцитів, поліморфізм «1166 A/C» у гені рецептора ангіотензину II 1 типу, мутація FV Leiden; виявлення циркуляції АФА, антитіл до 32-глікопротеїну I, аннексину V і протромбіну). Також оцінювалися клінічні дані, проводилась доплерометрія матково-плацентарного кровообігу, УЗД, кардіотокографія.

Усі жінки були розподілені на дві групи:

I група – 32 жінки, яких ми готували до вагітності та веливпродовж всього гестаційного періоду з урахуванням виявлених порушень, починаючи з фертильного циклу та ранніх строків вагітності;

II група – 45 вагітних жінок, що були обстежені та отримували запропоновану нами терапію з II-го або III-го триместру вагітності.

Контрольну групу склали 150 соматично здорових жінок, які мали необтяжений перебіг гестаційного процесу.

Результати та їх обговорення

При діагностуванні спадкової мультигенної або комбінованої форми тромбофілії, залежно від причини та ступеня її виразності, наявності гомо- або гетерозиготної форми мутацій, призначалася диференційована протитромботична профілактика.

У процесі підготовки до вагітності пацієнткам I групи призначалася вітамінотерапія, а при наявності АФС або поліморфізму тромбоцитарних рецепторів – аспірин у дозі 75 мг на добу. Підтримуюча вітамінотерапія включала фолієву кислоту (1 мг на добу), антиоксиданти, вітамін Е 400 МОд, поліненасичені жирні кислоти. Пацієнтки з мутацією МТНFR 3677Т і гіпергомоцистеїнемією одержували більші дози фолієвої кислоти (4 мг на добу), а також додатково вітаміни групи В. У фертильному циклі та з настанням вагітності пацієнткам до проведеної раніше терапії додавався низькомолекулярний гепарин

(НМГ), фраксипарин у профілактичній дозі (від 0,3 до 0,6 мл 1 раз на добу підшкірно); рідше призначалися препарати НМГ: клексан і фрагмін. Після консультації терапевта призначалася гіпотензивна терапія. У I триместрі ми призначали Магне В6 жінкам із МС, оскільки встановлено, що пацієнтки із МС мають виражений дефіцит магнію.

У нашому дослідженні в 100% випадків спостерігалось підвищення рівня маркерів тромбофілії та агрегаційної активності тромбоцитів у I і II групах. Як видно з наведених у табл.1 даних, у II групі вагітних рівень маркерів тромбофілії (ТАТ, Д-димер) значно перевищував значення таких у порівнянні з пацієнтками I групи, яким проводилась периконцепційна антитромботична профілактика ($p<0,05$).

У III триместрі вагітності на тлі антикоагулянтної терапії рівень досліджуваних маркерів тромбофілії (ТАТ, Д-димер) в I групі спостереження наближався до показників контрольної групи пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності ($p<0,05$). В II групі вагітних у всіх випадках рівень маркерів тромбофілії залишався підвищеним ($p<0,05$).

Слід зазначити, що зниження рівня нормалізованого співвідношення за даними «Парус» - тесту та агрегаційної активності тромбоцитів спостерігались у пацієнток, що не отримували протитромботичну профілактику з ранніх строків вагітності, тобто у жінок II групи спостереження.

Таблиця 1

Показники системи гемостазу в I і II групах до проведення терапії

Показники	I група (n=32)	II група (n=45)	Контрольна група (n=150)
ТЕГ	13,8±0,8	13,2±0,7	13,6±0,3
r+k ІТП (ум.од)	28,9±2,4	38,3±3,1 *	28,1±1,6
Агрегація тромбоцитів:			
АДФ1xЮ"3М(%)	58,6±3,6 *	68,3±3,4 *	37,4±1,2
Ристоміцин 1 x Ю"3 М (%)	57,1±3,3 *	68,1±3,6 *	41,1±1,9
НС («Парус»-тест), абс.од.	1,2±0,2	1,0±0,1 *	1,4±0,2
ТАТ (нг/мл)	5,0±0,3 *	7,1±0,4 *	3,5±0,2
Д-димер (мкг/мл)	1,6±0,1 *	2,6±0,3 *	1,2±0,1

Примітка: * – вірогідні відмінності у порівнянні з контролем, $p<0,05$.

Нами була відмічена позитивна динаміка призначеної терапії вже за 10 днів після прийому антикоагулянтів і антиагрегантів, тобто спостерігалось зниження маркерів тромбофілії й агрегаційної активності тромбоцитів з використанням різних індукторів.

Варто підкреслити, що при оцінці рівня маркерів тромбофілії й агрегаційної активності тромбоцитів у I групі за 10 днів ми спостерігали статистично достовірне їх зниження ($p<0,001$). При цьому, у I групі зниження маркерів тромбофілії й агрегаційної активності

тромбоцитів було більш вірогідно значиме, ніж у пацієток II групи ($p < 0,001$).

Після 20 тижнів вагітності в пацієток I групи та у вагітних жінок II групи, які спостерігалися з II триместру, особлива увага приділялася не тільки дослідженню гемостазу, але й клінічним ознакам з метою раннього виявлення можливих ускладнень, серед яких: пізній гестоз, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, плацентарна недостатність.

Кращі результати вагітності ми спостерігали у пацієток I групи. Раннє застосування НМГ і вітамінів, поряд з антиоксидантами, перешкоджало розвитку гестозу та дозволяло пролонгувати вагітність і поліпшити перинатальні показники.

Проаналізувавши частоту виникнення гестозу під час теперішньої вагітності серед жінок I і II груп, ми виявили, що вона у II групі була статистично вірогідно вищою, ніж у вагітних I групи ($p < 0,001$). Слід зазначити, що гестоз у жінок I групи розвивався на пізніх термінах вагітності, на відміну від вагітних II групи. У 19 (59,4%) вагітних I групи мали місце прояви преєклампсії, з них в 15 (46,9%) жінок – легкого ступеня, в 4 (12,5%) – середнього ступеня тяжкості. Тяжких форм пізнього гестозу в жінок I групи не було.

У той же час, у 38 (84,4%) вагітних II групи було діагностовано пізній гестоз, з них у 11 випадках (24,4%) – легкого ступеню, у 17 випадках (37,8%) – середнього ступеня тяжкості, у 10 випадках (22,2%) вагітних – тяжка форма гестозу.

Загроза переривання вагітності в ранні та пізні терміни мала місце у 9 (28,1%) жінок I групи, з приводу чого вони отримували комплекс традиційної зберігаючої вагітність терапії. Загроза передчасних пологів мала місце в III триместрі вагітності в 3 (9,4%) жінок, у зв'язку з чим їм була призначена токолітична терапія.

У 19 (42,2%) жінок II групи вагітність ускладнилась загрозою переривання, у 17 (37,8%) вагітних мала місце загроза передчасних пологів, з приводу чого призначалась токолітична терапія, з них у 8 (17,8%) - відбулись передчасні пологи (34–36 тижнів).

У 7 (21,9%) вагітних I групи в III триместрі з'явилися ознаки хронічної плацентарної недостатності (передчасне дозрівання плаценти, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, внутрішньоутробна гіпоксія плода), які ми з'ясували за даними УЗД і до-

плерометрії. У 5 (15,6%) вагітних після збільшення дози фраксипарина спостерігалась позитивна динаміка показників кровотоку в матково-плацентарному комплексі. Вагітність була пролонгована до термінових пологів. У 2 (6,3%) вагітних стан фетоплацентарного комплексу залишався без динаміки.

Клінічні ознаки хронічної плацентарної недостатності були діагностовані в 19 (42,2%) пацієток II групи. На тлі терапії НМГ ознаки порушень матково-плацентарного кровообігу зникли у 7 (15,6%) пацієток. В інших 2 (4,4%) випадках – залишалися без динаміки. Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВРП) зустрічався в 15 (33,3%) вагітних другої групи. При цьому СЗВРП I ступеня мав місце в 11 (24,4%) жінок, СЗВРП II ступеня – у 4 (8,9%) вагітних, і III ступеня – у 2 (4,4%) вагітних. Маловоддя, за даними УЗД, мало місце у 6 (18,8%) пацієток I групи, у 11 (24,4%) вагітних другої групи, багатоводдя – в 1 (3,1%) та 4 (8,9%) жінок у I і II групах відповідно. З інших ускладнень вагітності – анемія вагітних легкого ступеня розвинулась у 21 (27,3%) вагітної з МС, із них у 9 вагітних (28,1%) з I групи, у 12 (26,7%) – з II групи.

У результаті тривалої терапії з застосуванням диференційованої протитромботичної і вітамінотерапії в постійному режимі у 32 пацієток I групи вагітність завершилась народженням 33 живих дітей. Перинатальних втрат у жінок в I групі спостереження не було. У I групі 12 (37,5%) пацієток народили шляхом операції кесарева розтину, відповідно 20 (62,5%) - через природні пологові шляхи. Показаннями до операції кесарева розтину служили: дистрес плода, аномалії пологової діяльності, які не піддаються медикаментозній корекції. У 6 (18,8%) жінок I групи пологи ускладнились передчасним злиттям навколоплідних вод, у 4 (12,5%) - аномаліями пологової діяльності. Середня маса немовлят у I групі становила $3319,0 \pm 260,0$ г, зріст $50,0 \pm 1,5$ см, середнє значення оцінки за шкалою Апгар по групі склало $7,3 \pm 0,3$ балів.

У II групі 19 (42,2%) жінок були родорозрішені шляхом операції кесарева розтину, відповідно 26 (57,8%) – через природні пологові шляхи. Показаннями для оперативних пологів у жінок II групи слугували: тяжка преєклампсія, дистрес плода, аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції. У 9 (20,0%) вагітних II групи пологи

ускладнились передчасним злиттям навколо плідних вод, аномаліями пологової діяльності у 10 жінок (22,2%). У 3 (6,7%) випадках у II групі ранній післяпологовий період ускладнився гіпотонічною кровотечею. Середня маса немовлят у II групі склала $3117,0 \pm 256,0$ г, зріст $48,5 \pm 2,4$ см, середнє значення оцінки за шкалою Апгар по групі становило $6,8 \pm 0,6$ балів.

Варто відзначити, що у 31 (40,3%) випадку вагітні із МС народили шляхом операції кесарева розтину, з них планових – 19 (24,7%), ургентних – 12 (15,6%). НМГ відмінявся за 12 годин до планових оперативних пологів; через 8 годин після операції його прийом відновлювався й тривав протягом 10 днів. На тлі проведеної антитромботичної профілактики НМГ у жодному з випадків не спостерігалось післяопераційних тромбоемболічних ускладнень.

У післяпологовому й післяопераційному періоді всі пацієнтки отримували антикоагулянтну профілактику фраксипарином (через 8 годин) у дозі 0,3 мл. Пацієнтки з комбінованими формами тромбофілії переводилися на варфарин протягом 6 місяців. Дози варфарина підбиралися індивідуально з метою досягнення міжнародного нормалізованого співвідношення у межах 2,0–3,0.

Патогенетично обґрунтована профілактика з використанням НМГ, вітамінів і антиоксидантів дозволила пролонгувати вагітність у всіх жінок I групи. Всі вагітності завершилися народженням живих дітей.

У 5 (11,1%) пацієнток II групи уникнути втрат плода не вдалося. У 2 (4,4%) випадках антенатальна загибель плода відбулась на тлі поєднаного гестозу й прогресуючої плацентарної недостатності. В 1 (2,2%) випадку відбувся пізній мимовільний викидень у терміні 19-20 тижнів. В 1 (2,2%) випадку мала місце смерть новонародженої дитини на 10 добу після пологів. В однієї вагітної була антенатальна загибель одного плода з двійні при індукованій вагітності.

Провівши порівняльний аналіз закінчення вагітності у пацієнток із МС, які отримували протитромботичну терапію з фертильного циклу й ранніх строків вагітності (I група), з результатом вагітності в пацієнток, яким проводилася протитромботична терапія з II або III триместру вагітності (II група), ми можемо відзначити високу частоту несприятливого закінчення вагітності у жінок II групи ($p < 0,05$).

Висновки

Таким чином, проведене дослідження свідчить про високу частоту генетичної або набутої

тромбофілії у пацієнток із МС. Беручи до уваги залежність успішного плин вагітності від процесів імплантації, інвазії трофобласта й плаценталії, а також зв'язавши вплив протитромботичних препаратів на розвиток цих процесів, ми можемо припустити, що рання профілактика (з фертильних циклів і ранніх строків вагітності) й терапія з використанням протитромботичних препаратів, вітамінів і антиоксидантів у пацієнток із МС із генетичною тромбофілією, циркуляцією АФА, а також з комбінованими формами тромбофілії та обтяженим тромботичним анамнезом, дозволяє попередити розвиток не тільки тромбоемболічних ускладнень, але й також уникнути порушення процесів інвазії трофобласта, імплантації, плаценталії, зниження плацентарної перфузії та розвиток гестозу, плацентарної недостатності, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Чим раніше розпочата протитромботична терапія, тим більш сприятливим є плин гестаційного процесу. Про це свідчать дані у I та II групах спостереження.

Згідно з нашими даними, призначення антикоагулянтної й/або антиагрегантної терапії в жінок із МС при наявності генетичної форми тромбофілії й/або з АФС уже у фертильному циклі поліпшує прогноз під час вагітності. Патогенетично обґрунтована профілактика з використанням низькомолекулярного гепарину, вітамінів і антиоксидантів у пацієнток із МС і мультигенної тромбофілії з ранніх строків вагітності дозволила поліпшити плин гестаційного процесу й перинатальні результати у вагітних із МС. Також протитромботична профілактика дозволяє запобігти тромботичним і тромбоемболічним ускладненням під час вагітності, пологів, післяпологовому та післяопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень

Проведене дослідження дозволило виказати новий погляд на механізми розвитку основних акушерських ускладнень з точки зору патогенетичної ролі мультигенної форми тромбофілії й генетично детермінованого гіпофібринолізу у жінок з метаболічним синдромом. Розроблені принципи підготовки до вагітності та профілактики ускладнень дозволили значно покращити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, перинатальні показники у жінок з метаболічним синдромом. Саме тому доцільним є продовжити наукові дослідження в даному напрямку.

Література

1. Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты / А.И. Кузин, Ю.А. Ленгин. – Челябинск: Изд-во «ЗАО» Челябинская Межрайонная типография». – 2009.
2. Макацария А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, С.М. Беймурадова. – М.:Триада X.-2005.-216с.
3. Матвеева Т.Е. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе / Т.Е. Матвеева, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 4. – С. 26–30.
4. Conard J. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism / J Conard, MH Horellou, MM Samama // Semin. Thromb. Hemost. – 2003. – 29(2). – P. 131–42.
5. Dossenbach – Glaninger A. Elevated coagulation factor VIII and the risk for recurrent early pregnancy loss / A Dossenbach – Glaninger, M van Trotsenburg // J. Tromb. Haemost. – 2004. – 91(4). – P. 694–9.
6. Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity / I Juhan-Vague, MC Alessi, PE Morange // Ann. Med. – 2010. – 32. – P. 78–84.

**ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

*Е.А. Дындарь, В.А. Бенюк, В.В. Курочка,
А.А. Семенюк*

**Национальный университет
имени А.А. Богомольца
(г. Киев, Украина)**

Резюме. Изучена роль тромбофилии в патогенезе основных акушерских осложнений у женщин с метаболическим синдромом. Проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода при мультигенной форме тромбофилии и генетически детерминированного гипофибринолиза у женщин с метаболическим синдромом. Разработаны принципы подготовки к беременности, а также патогенетически обоснованная профилактика с применением низкомолекулярного гепарина, витаминов и антиоксидантов у женщин с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: беременность, метаболический синдром, тромбофилия.

**PROPHYLACTIC OF THROMBOPHILIC
COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN
WITH METABOLIC SYNDROM**

*O.Dyndar, V.Benyuk, V.Kurochka,
A. Semeniyuk*

**National medical university
named by O. Bogomolets
(Kiev, Ukraine)**

Summary. The role of thrombophilia in pathogenesis of main obstetrics aftereffects of illness in women with metabolic syndrome has been studied out. The flow of pregnancy, childbirth and puerperal period in women with metabolic syndrome and genetic determinate hypofibrinolysis and multigens form of thrombophilia were analysed. The main concepts of the pregnancy preparations has been worked out. Pathologically grounded prophylactics with using low-molecular heparin, vitamins and antioxidants for women with metabolic syndrome was worked out.

Keywords: pregnancy, metabolic syndrome, thrombophilia.

*Рецензент: Професор кафедри
акушерства та гінекології
факультету післядипломної освіти
Буковинського державного
медичного університету
д.м.н. Каліновська І.В.*