

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.3-008.6-092: 616.151.511-07

САВОНЕВИЧ
Елена Леонтьевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ
АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.00.01 - акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Гродно-2004

оста выполнена в государственном высшем учебном учреждении
«Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета
Ракуть Виталий Степанович

Научный консультант: кандидат биологических наук, заведующий курсом клинической биохимии кафедры анестезиологии и реаниматологии Гродненского государственного медицинского университета, доцент,
Киселевский Юрий Вацлавович

Официальные оппоненты: заслуженный деятель наук РБ, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Минского государственного медицинского университета
Герасимович Георгий Игнатьевич

доктор медицинских наук, заведующий кафедры акушерства и гинекологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, профессор
Воскресенский Сергей Львович

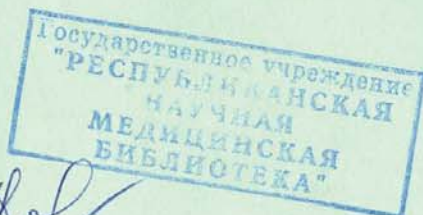
Оппонирующая организация: Гомельский государственный медицинский университет

Защита состоится 19 марта 2004 года в 14⁰⁰ часов на заседании Совета по защите кандидатских диссертаций К 03.17.02 при Гродненском государственном медицинском университете по адресу: 230015, г.Гродно, ул.Горького, 80, тел. (0152) 33-16-21

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Гродненского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан 18 февраля 2004 года

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



М.А. Добродей

Проблема привычного невынашивания беременности чрезвычайно актуальна, как в клиническом, так и социальном аспекте. Частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь достигает 25% [Сидельникова В.М., 2002; Empson M., 2002; Malinowski A., 2000]. Исследования последних лет доказали безусловную взаимосвязь антифосфолипидных антител с привычным невынашиванием беременности [Rai R.S., 1997; Stone S., 2001; Sarig G., 2002]. Предполагают, что эти антитела могут появляться вследствие перенесенной вирусной инфекции, генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных механизмов [Макацария А.Д., 2001; Blank M., 2002; Weber M., 2000; Wilson W.A., 1996]. Они участвуют в патогенезе многих акушерских осложнений и без лечения в большинстве случаев приводят к прерыванию беременности.

Достигнуты значительные успехи в разработке клинических и лабораторных критериев диагностики антифосфолипидного синдрома, при этом особую актуальность приобретают попытки международной стандартизации методов и их интерпретации [Harris E.N., 1998; Wilson W.A., 1999]. Следует отметить постоянный прогресс в понимании патогенеза антифосфолипидного синдрома, который на сегодняшний день является мультидисциплинарной проблемой современной клинической и теоретической медицины [Bick R.L., 1997]. С позиции современных знаний циркуляция антител к фосфолипидам рассматривается как биологический феномен, реализующийся через специфические реакции гемостаза и диагностирующийся *in vitro* с помощью фосфолипидзависимых коагуляционных тестов [Atsumi T., 1998; Shoenfeld Y., 1998].

В Республике Беларусь исследования антифосфолипидного синдрома в акушерской практике не проводились. В этом плане требуют оценки доступные методы его диагностики. Недостаточно изучены эффективность и безопасность совместного применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у беременных, страдающих антифосфолипидным синдромом. Отсутствует единое мнение о терапии данной патологии вне и во время беременности, несмотря на множество препаратов, предлагаемых к использованию. Таким образом, внедрение в практическое акушерство методов диагностики антифосфолипидного синдрома, лечения и профилактики привычного невынашивания беременности остается весьма актуальной проблемой, приобретающей все большее значение в условиях отрицательной демографической ситуации в нашей республике. Это диктует настоятельную необходимость продолжения исследований в этом направлении.

СВЯЗЬ РАБОТЫ С КРУПНЫМИ НАУЧНЫМИ ПРОГРАММАМИ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Гродненского государственного медицинского университета в рамках Государственной программы фундаментальных исследований «Изучение этиопатогенеза наиболее распространенных и вновь возникающих

заболеваний человека и разработка на их основе новых медицинских технологий» в разделе «Комплексная оценка здоровья матери и ребенка, изучение патогенетических механизмов развития патологических процессов, разработка способов профилактики и реабилитации», № гос. регистрации в ЦГРНИОК 20021621.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и обосновать принципы ведения женщин, страдающих привычным невынашиванием, при раннем выявлении антифосфолипидных антител, направленные на улучшение исхода беременности.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить особенности репродуктивной функции у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии и наличием антифосфолипидных антител (по данным ретроспективного анализа).
2. Исследовать изменения системы гемостаза у женщин с антифосфолипидным синдромом и обосновать применение малых доз аспирина и низкомолекулярного гепарина во время беременности.
3. Оценить клинические и лабораторные критерии эффективности лечения антифосфолипидного синдрома у беременных.
4. Изучить патоморфологические и гистохимические особенности состояния плацентарной ткани на фоне терапии антифосфолипидного синдрома.
5. Определить клиническую значимость раннего выявления антифосфолипидных антител у женщин с привычным невынашиванием беременности.
6. Обосновать оптимальную тактику подготовки и ведения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом.

ОБЪЕКТ И ПРЕДМЕТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 20 соматически и гинекологически здоровых женщин с неосложненным течением беременности, родов и 92 женщины с привычным невынашиванием беременности неясного генеза. Предметом исследования служили кровь и плаценты обследуемых женщин.

ГИПОТЕЗА

Выявление антифосфолипидных антител при подготовке к беременности у женщин, страдающих привычным невынашиванием, предполагает раннюю коррекцию гемостазиологических нарушений, направленную на сохранение беременности.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы клинические, гематологические, биохимические, гистоморфологические, гистохимические методы. Обработка полученных данных проводилась с использованием стандартной лицензионной программы Statistica 5.0 for Windows.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Разработано и обосновано клиническое значение необходимости диагностики антифосфолипидного синдрома у пациенток с привычным невынашиванием при подготовке к беременности.
- Впервые изучена возможность купирования тромбофилических состояний у беременных при антифосфолипидном синдроме с помощью малых доз аспирина и низкомолекулярного гепарина.
- Впервые на основе анализа патоморфологических и гистохимических показателей плаценты обоснована эффективность длительного применения малых доз аспирина и низкомолекулярного гепарина у беременных при антифосфолипидном синдроме.
- Разработан алгоритм обследования и ведения беременных при выявлении антифосфолипидных антител.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Ретроспективный анализ репродуктивной функции женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, показал, что антифосфолипидный синдром встречается у них в 34,8% случаев. Это определяет необходимость включения тестов по диагностике антифосфолипидных антител в программу обследования женщин с невынашиванием беременности. В качестве необходимого теста рекомендуется время свертывания с ядом гадюки Рассела.
- Практическую значимость представляют данные, доказывающие отсутствие влияния проводимой во время беременности терапии на скрининговые тесты оценки системы гемостаза
- На основании полученных данных обоснована эффективность применения во время беременности малых доз аспирина и фраксипарина для купирования тромбофилических осложнений, обусловленных циркуляцией антифосфолипидных антител.
- Проведенные исследования, в том числе гистоморфологическая характеристика плацент, показали наличие минимального количества побочных эффектов проводимой терапии, что позволяет сохранять беременность в амбулаторных условиях.
- Применение разработанного способа профилактики акушерских осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом позволяет значительно снизить частоту невынашивания беременности (инструкция по применению «Способ профилактики акушерских осложнений у женщин с

антифосфолипидным синдромом», утвержденная МЗ РБ №84.06.02 от 28.11.2002г.).

Практические предложения и рекомендации диссертационной работы внедрены в женских консультациях №1, №2, №3, №4, №5 г.Гродно, Гродненском областном клиническом родильном доме, акушерских и гинекологических отделениях клинической больницы №4, больницы скорой медицинской помощи г.Гродно, РТМО городов Новогрудка, Ивье, Пущина, Берестовицы, Мостов, Дятлово, Сморгони, Зельвы. Получены 3 удостоверения на рационализаторские предложения, утвержденные главным врачом ГКО СМП и клинической больницы №4 г. Гродно. Результаты настоящего исследования применяются при чтении лекций, элективных курсов и практических занятий для студентов на кафедре акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Экономически значимым представляется снижение репродуктивных потерь у женщин с привычным невынашиванием беременности с 90,5% до 8,3% благодаря раннему выявлению антифосфолипидных антител, проведению соответствующей терапии.

ВЫВОДЫ: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Действие антифосфолипидных антител реализуется в гемокоагуляционных нарушениях, приводящих к осложнениям и неблагоприятным исходам беременности.
2. Диагностически эффективным и чувствительным в выявлении антифосфолипидного синдрома, как причины тромбофилии и прерывания беременности, является тест времени свертывания с ядом гадюки Рассела.
3. Система гемостаза у женщин с антифосфолипидным синдромом вне беременности характеризуется состоянием гиперкоагуляции.
4. Длительное применение малых доз аспирина и низкомолекулярного гепарина в течение беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом является безопасным и эффективным способом профилактики невынашивания беременности.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ

Все этапы обследования пациенток, проведение лабораторных исследований, обоснование и применение антиагрегантной и антикоагулянтной терапии во время беременности, а также методов контроля за лечением женщин в стационаре и в амбулаторных условиях проведено лично автором. Статистическая обработка полученных данных, анализ результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной конференции молодых ученых (г. Минск, 2000г.); Европейской конференции EuroMedlab –2001 (г. Прага, Чехия, 2001г.); Республиканской научно-практической конференции акушеров-гинекологов и неонатологов «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщин» (г. Минск, 2001г.); Международной научно-практической конференции «Молодые ученые – медицине XXI века (г. Гродно, 2001г.); на областном итоговом совещании акушеров-гинекологов и неонатологов (г. Лида, 2002г.); на VII съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (г. Гродно, 2002г.); на Республиканском съезде специалистов клинической и лабораторной диагностики (г. Брест, 2002г.).

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ с общим количеством страниц 39 (33- лично автором). Из них 2 статьи в рецензируемых журналах (2-единолично), 7 статей в рецензируемых сборниках научных трудов (6-единолично), 3 тезисов в сборниках съездов и конференций (1-единолично). Издана инструкция по применению «Способ профилактики акушерских осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом», утвержденная МЗ РБ (№84.06.02 от 28.11.2002г.).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа написана на русском языке, изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, практических рекомендаций. Основные положения диссертации, исключая таблицы, рисунки и библиографию, изложены на 81 странице. Список литературы включает 257 источников. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами и 16 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследовано 92 женщины, страдающие привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, в возрасте от 20 до 43 лет. В зависимости от выявления в крови антифосфолипидных антител женщины были разделены на две клинические группы. Первую группу составили 32 пациентки с антифосфолипидным синдромом. Во вторую группу включены 60 женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии без антител к фосфолипидам. Третья группа представлена 12 пациентками с антифосфолипидным синдромом, которым во время беременности проводилась терапия малыми дозами аспирина и низкомолекулярным гепарином. Контрольную группу составили 20 гинекологически и соматически здоровых женщин с неосложненным течением беременности и родов в анамнезе. Средний возраст женщин в I, II и контрольной группах составил соответственно $30,03 \pm 6,54$, $28,49 \pm 5,6$ и $29,8 \pm 5,1$ лет.

Обследование женщин проводилось вне беременности в I фазу менструального цикла утром натощак. Повторное обследование для исключения транзиторного появления волчаночного антикоагулянта проводили через 4-6 недель после первого исследования. С наступлением беременности у женщин исследуемые показатели гемостаза в динамике оценивали на 7-10 день лечения и в сроках 12-14, 24-25 и 32-34 недели беременности.

§ Применялись следующие методы исследования:

Определение антикардиолипидных антител (IgG) в крови проводилось иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе АКС-6.

Выявление волчаночного антикоагулянта осуществлялось в серии тестов (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, время свертывания с ядом гадюки Рассела) на коагулометре Kselmed-3002. Для исключения дефицита факторов свертывания, присутствия в крови специфических и других неспецифических ингибиторов свертывания проводили коррекционные и подтверждающие пробы.

Коагуляционный гемостаз оценивали по показателям активированного частичного тромбопластинового времени, протромбиновому времени, тромбиновому времени, количеству фибриногена (по Клауссу) на коагулометре Kselmed-3002.

Активность фибринолитической системы оценивали по активности плазминогена, которую определяли спектрофотометрическим методом с хромогенным субстратом на спектрофотометре Solar PV 1251С.

Определение количества тромбоцитов проводили на гематологическом анализаторе Cobas Micros 18 (Roche).

Определение маркеров активации системы гемостаза. Выявление мономеров фибрина проводили латексным методом с качественной интерпретацией результатов. Содержание D-димеров определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе АКС-6.

Гистологические методы. Обработка гистологического материала проводилась по общепринятому принципу с окраской гематоксилином и эозином. На полученных гистологических препаратах производили общую оценку состояния плаценты и определение степени развития ветвистого хориона по относительной площади его на гистологическом препарате не менее чем в пяти полях зрения, при увеличении объектива 10 на компьютерном анализаторе изображений BIOSCAN-NT.

Гистохимические методы. Замороженные пробы плаценты использовались для приготовления на микротоме-криостате МК-25 криостатных срезов, на которых выявлялась активность ферментов. Активность НАДН- и НАДФН-дегидрогеназ (НАДН-ДГ и НАДФН-ДГ) определялась с помощью тетразолиевого метода Лойда. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) определялась при помощи метода Гесса, Скарпелли и Пирса в модификации Лойда.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок и однофакторного внутригруппового

дисперсионного анализа с многомерными повторными измерениями (ANOVA) с использованием стандартной лицензионной программы Statistica 5.0 for Windows SN: AXXR010A934027FAN3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз антифосфолипидного синдрома в группе обследованных женщин с привычным невынашиванием беременности устанавливали на основании выявления в крови волчаночного антикоагулянта или антикардиолипидных антител. Среди обследованных 92 женщин волчаночный антикоагулянт был обнаружен в крови у 11 (12%) женщин, антитела к кардиолипину – у 6 (6,5%). Сочетание волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител имело место у 15 (16,3%) пациенток.

На основании проведенных исследований антифосфолипидный синдром диагностировали у 32 женщин, что составило 34,8%. Такая высокая частота выявления антифосфолипидных антител обусловлена отбором больных с привычным невынашиванием беременности неясного генеза. У женщин контрольной группы антител к фосфолипидам не выявлено.

Во время исследования установлены различия в диагностической эффективности, чувствительности и специфичности тестов, используемых в диагностике антифосфолипидного синдрома, что представлено в таблице 1.

Таблица 1

Диагностическая эффективность, чувствительность и специфичность тестов диагностики антифосфолипидных антител

Тесты	Диагностическая эффективность	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность
Тест с ядом гадюки Рассела	83%	88%	80%
АЧТВ	69%	38%	85%
ПТВ	70%	34%	88%

Диагностически эффективным и чувствительным в диагностике антифосфолипидного синдрома является только время свертывания с ядом гадюки Рассела, тогда как максимальной диагностической специфичностью при данной патологии обладает протромбиновое время. Таким образом, выявление удлинения времени свертывания с ядом гадюки Рассела в присутствии антител к фосфолипидам у женщин с привычным невынашиванием беременности обеспечивает возможность диагностики антифосфолипидного синдрома как причины тромбофилии и невынашивания беременности.

С клинической точки зрения для диагностики антифосфолипидного синдрома важной представляется комплексная оценка анамнестических,

клинических и лабораторных данных. При сборе анамнеза обращало на себя внимание отсутствие серьезных хронических генитальных и экстрагенитальных заболеваний, как возможной причины развития антифосфолипидного синдрома. Возраст начала менструаций и характер менструальной функции достоверно не отличался в исследуемых группах. Из гинекологических заболеваний наиболее часто в анамнезе упоминались острые и хронические сальпингоофориты, инфекции передающиеся половым путем, что, однако, не могло быть причиной потерь беременностей у наблюдаемых женщин в связи с проведенной ранее соответствующей терапией инфекции и последующим контрольным исследованием.

Акушерский анамнез женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, представлен в таблице 2. Всего у наблюдаемых было 285 беременностей. У пациенток с антителами к фосфолипидам гораздо чаще потеря шлода происходила после 10 нед. беременности, когда практически исключается влияние возможных генетических нарушений и гормональных факторов. У женщин с невынашиванием беременности неясной этиологии большинство репродуктивных потерь (70%) приходилось на более ранние сроки, что может рассматриваться в качестве основного клинического критерия для постановки диагноза антифосфолипидного синдрома. После проведения тщательного поиска других возможных причин невынашивания беременности было установлено, что антифосфолипидный синдром являлся единственной причиной прерывания беременности у 22 (68,8%) пациенток. Сочетание с фибромиомой матки имело место у 2 женщин, с гормональными нарушениями - у 4 (12,5%), с аномалиями развития матки (двурогая матка) - у одной пациентки. Таким образом, являясь самостоятельной причиной невынашивания беременности, антифосфолипидный синдром часто сочетается с другой патологией, осложняет ее течение и может становиться ведущим фактором, определяющим исход беременности.

Для выявления изменений в системе гемостаза, вызываемых циркуляцией в крови антител к фосфолипидам, мы изучили состояние гемостаза вне беременности у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, и с антифосфолипидным синдромом.

Таблица 2

Акушерский анамнез у женщин с привычным невынашиванием беременности I и II клинических групп

Исход беременности		I группа (n=32)		II группа (n=60)	
Общее количество беременностей		124		161	
Среднее \pm SD		3,88 \pm 2,76		2,68 \pm 1,38	
Срочные роды		n	%	n	%
	живые дети	2	1,6	10	6
	неонатальные потери	-	-	1	0,5

Преждевременные роды		8	6,5	10	6,2
Медицинский аборт (вкл. мед.-ген. показания)		7	5,6	11(4)	6,8
Самопроизвольный аборт	до 10 недель беременности	54	43,5	112	70
	более 10 недель беременности	52	42	17	10,5
	антенатальная гибель плода	3	2,4	3	2
Перинатальные потери	неонатальные потери	6	5	7	4
	Всего	9	7,3	11	6,8

У женщин I клинической группы было удлинено время свертывания с ядом гадюки Рассела и активированное частичное тромбопластиновое время по сравнению с нормальными показателями, что отражает изменения во внутреннем звене гемостаза, характерные для антифосфолипидного синдрома. Среднее количество тромбоцитов при исследовании первичного гемостаза составило $232,6 \times 10^9/\text{л}$ у пациенток с антифосфолипидным синдромом и $262,8 \times 10^9/\text{л}$ в контрольной группе. Исходное снижение содержания плазминогена в плазме пациенток с антифосфолипидным синдромом на 15% по сравнению с контрольной группой, возможно, связано с процессами лизиса фибрина, которые идут в микросгустках, где фиксируются плазминоген и его активаторы (табл.3.). Положительные результаты при выявлении мономеров фибрина были получены только у 4 (12,5%) женщин с антифосфолипидным синдромом.

Показатели системы гемостаза у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, с наличием и отсутствием антифосфолипидного синдрома

Показатели	I клиническая группа M±m n=32	II клиническая группа M±m n=60	Контрольная группа M±m n=20
	ЛЧТВ, сек	39,58±1,48*	36,73±0,49
ПТВ, сек	14,1±0,4	13,5±0,2	13,2±0,8
ТВ, сек	12,9±0,2	12,6±0,2	12,2±0,7
Время свертывания с ядом гадюки Рассела, сек	54,83±3,15*	37,52±0,78	35,66±1,89
Фибриноген, г/л	2,21±0,15	2,12±0,74	2,53±0,48
Кол-во тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	232,6±9,45	242,41±5,91	262,8±7,98
Плазминоген, %	74,5±3,88*	93,84±3,86	87,26±3,55

* различия достоверны по отношению к контрольной группе (p < 0,05)

Индикатором формирования тромбов и расщепления их в каком-то участке сосудистого русла является уровень D-димеров. Это поперечно-сшитые дериваты фибрина, освобождаемые в циркуляцию крови при расщеплении фибринового сгустка плазмином. Средний уровень D-димеров у женщин с антифосфолипидным синдромом превысил показатели нормы и составил 464,76±42,38 нг/мл. Патологический уровень D-димеров был выявлен у 18 (60%) из них, что подтверждает наличие исходной тромбофилии, обусловленной циркуляцией антител к фосфолипидам.

Исследуемые показатели системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии практически не отличались от контрольной группы.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии у женщин с антифосфолипидными антителами парадоксальной тенденции к гипокоагуляции в хронометрических тестах свертывания наряду с признаками гиперкоагуляции.

Антифосфолипидные антитела способны нарушать нормальное течение беременности на различных её сроках, начиная с зачатия. Они влияют на дифференцировку трофобласта: изменяют адгезивные свойства предимплантационного эмбриона, нарушают слияние синцития, уменьшают глубину инвазии трофобласта, подавляют продукцию хорионического гонадотропина, влияют на систему гемостаза [Макацария А.Д., 2001; Kuitteh W.H., 1997; Stone S., 2001]. Исходя из роли антител к фосфолипидам в развитии состояния гиперкоагуляции и акушерских осложнений, нам представляется обоснованным раннее применение малых доз аспирина и низкомолекулярного

гепарина. При выборе лекарственных препаратов мы исходили из необходимости минимального отрицательного воздействия на организм матери и плода при длительном их использовании.

Нами проанализировано течение 12 беременностей у женщин с антифосфолипидным синдромом на фоне длительной терапии аспирином (81мг/сут) и фраксипарином (0,3мл/сут), начатой с момента подтверждения беременности. Данные беременности наступили самопроизвольно. За женщинами было установлено динамическое наблюдение с УЗИ и КТГ-контролем. Антифосфолипидный синдром у них был диагностирован до беременности. Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 4 (33,3%) пациенток, антикардиолипиновые антитела – у одной (8,3%). Сочетание волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину имело место у 7 (58,3%) женщин. Признаки исходной тромбофилии были обнаружены у 8 (66,7%) пациенток. В акушерском анамнезе у наблюдаемых женщин было всего 53 беременности (в среднем $4,42 \pm 3,75$), из которых 4 (7,5%) закончились медицинскими абортами, 22 (41,5%) прервались в I триместре и 22 (41,5%) – во II триместре. В 57% случаев беременность прерывалась по типу самопроизвольного выкидыша, 19 (43%) беременностей были неразвивающимися. Родов было 5 (9,5%), из которых только 1 (2%) были срочными с благополучным исходом для плода.

Несмотря на проводимую в течение настоящей беременности терапию, имел место целый ряд осложнений. Угроза прерывания беременности в первом триместре была у 5 (41,7%), во втором триместре – у 4 (36,4%) пациенток. В связи с признаками истмико-цервикальной недостаточности, диагностированными при ультразвуковом исследовании, двум пациенткам в сроке 17-18 недель был наложен шов на шейку матки по МакДоналду. Операции протекали без осложнений. Угроза преждевременных родов была в 3 (27,3%) случаях. Клинические признаки хронической плацентарной недостаточности (преждевременное созревание плаценты, задержка развития плода, маловодие) диагностированы по данным ультразвукового исследования у 2 (18,8%) беременных. У них же имело место нарушение маточно-плацентарного кровотока I степени незадолго до родов. Другие осложнения течения беременности включали легкую анемию беременных (8,3%), токсикоз I-ой половины беременности (25%), нефропатию средней степени тяжести в одном случае (8,3%). У одной беременной имело место частичное предлежание плаценты. Оценить различия частоты и тяжести акушерских осложнений у пациенток этой группы по сравнению с частотой осложнений в предыдущих беременностях не представлялось объективным, так как в большинстве случаев отсутствовала возможность изучения документации по прошлым беременностям и родам. Зависимости между особенностями течения беременности и выявлением волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител или их сочетания отмечено не было.

На фоне лечения нами проводилась лабораторная оценка основных этапов гемостаза. Всем пациенткам в процессе гестации определяли активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое

время, содержание фибриногена, активность плазминогена, уровень D-димеров, количество тромбоцитов. Динамика изменения отдельных показателей гемостаза представлена в таблице 4.

За время наблюдения не было случаев тромбоцитопении, хотя некоторое уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови определяет необходимость их исследования в динамике. На фоне лечения происходила стойкая нормализация уровня D-димеров и повышалась активность плазминогена. В тоже время полученные нами результаты показывают отсутствие влияния проводимой терапии на результаты скрининговых тестов оценки системы гемостаза.

Таблица 4

Динамика показателей системы гемостаза в течение беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом

Показатели M±m	до бер-ти	7-10 день лечения	12-14 нед. бер-ти	24-25 нед. бер-ти	32-34 нед. бер-ти
АЧТВ,сек	42±3,5	41,5±2,8	40±1,9	39,6±2,5	37,8±2,4
ПТВ,сек	15,1±1,9	14,8±0,4	15,3±0,4	15,4±0,3	14,7±0,3
ТВ,сек	13,3±0,3	14,5±0,3	14,4±0,3	14,6±0,3	14,7±0,3
Фибриноген, г/л	1,9±0,2	2,17±0,1	2,3±0,11	2,66±0,1	2,9±0,13
Плазминоген, %	76,2±5,6	83,2±5,5	87,5±10,8	100,2±5,9*	108,9±4,7*
D-димеры, нг/мл	572±72,3	-	240 ±59,3*	212,8 ±63,9*	251,5 ±36,2*
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	232,6 ±9,44	225,6 ±11,7	219,5 ±12,6	197,1 ±6,2	185,9 ±9,3

* различия достоверны в сравнении с исходными показателями до беременности

Таким образом, уровень D-димеров является оптимальным маркером эффективности раннего применения аспирина и фраксипарина при купировании состояния гиперкоагуляции у беременных с антифосфолипидным синдромом.

В результате проведенной терапии 10(83,3%) беременностей завершились срочными родами, одна – преждевременными, что составило 8,3%. У одной женщины через 4 недели от начала лечения при УЗИ в сроке 12-13 недель диагностирована замершая беременность, что составило так же 8,3%.

Родилось 11 живых детей. Оперативное родоразрешение имело место в 5 (45,5%) случаях, у остальных женщин роды протекали через естественные родовые пути. Показаниями для операции кесарева сечения были миопия высокой степени (2 случая), преждевременное излитие околоплодных вод в

сочетании с рубцовой деформацией шейки матки или возрастом первородящей (2 случая). У пациентки с фибромиомой матки было выполнено кесарево сечение с последующей надвлагалищной ампутацией матки без придатков. Кровопотеря в родах у нее была максимальной в группе и составила 700мл.

Дети родились доношенными со средней массой $3235 \pm 95,4$ г (от 2700г до 3700г). По шкале Апгар доношенные они были оценены в 7/8 баллов (18%) и 8/9 баллов (73%). В одном случае при преждевременном излитии околоплодных вод на фоне трихомонадного кольпита ребенок родился на 33й неделе гестации с массой 1880г, ростом 41см, оценкой по шкале Апгар 6/7 - баллов. Двое поворожденных были маловесными к сроку гестации без признаков задержки развития. Геморрагические и тромботических осложнений у новорожденных не было. Ранний неонатальный период протекал без осложнений.

Таким образом, достоверное увеличение количества беременностей, завершившихся рождением живых детей (91,5%), у женщин с антифосфолипидным синдромом подтверждает необходимость раннего начала длительной непрерывной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Отсутствие у пациенток с антифосфолипидным синдромом во время беременности и родов геморрагических осложнений, клипических признаков остеопороза, наличие минимальных местных побочных реакций может служить клиническим основанием для суждения о безопасности длительного применения малых доз аспирина и фраксипарина для матери.

На основании гистологического и гистохимического исследования предпринята попытка определить морфо-функциональное состояние плаценты у женщин, доносивших беременность в условиях терапии антифосфолипидного синдрома малыми дозами аспирина и фраксипарином, и оценить эффективность проводимого лечения.

Изучено 11 плацент от рожениц с антифосфолипидным синдромом и от здоровых рожениц (контрольная группа).

При оценке и анализе гистологических препаратов плаценты, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено, что третичные ворсинки, как в контрольной группе, так и у рожениц с антифосфолипидным синдромом, развиты хорошо, васкуляризация их хорошая. Однако, при антифосфолипидном синдроме обращает на себя внимание некоторое уменьшение площади хориона и несколько суженные плодные капилляры. Во всех случаях имеют место отложения фибриноида, что может свидетельствовать о преждевременном физиологическом старении плаценты, для которого характерно фибриноидное перерождение ворсин хориона.

Важным критерием оценки адекватности функционального состояния плаценты является активность ферментов НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ. Интенсивность протекания окислительно-восстановительных реакций в клетке тесно сопряжена с энергетическим обменом, что позволяет по уровню НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ косвенно судить об активности последнего. Нами проведено определение активности НАДН-ДГ, НАДФН-ДГ и Г-6-ФДГ как в основной, так и в контрольной группах (табл.5). Активность исследуемых ферментов в исследуемой группе несколько

повышена в клетках синцитиотрофобласта по сравнению с контрольными показателями. Однако статистически достоверно увеличена на 9,6% только активность НАДН-ДГ. В децидуальных клетках активность исследуемых ферментов практически не отличалась от контрольных показателей.

Таблица 5

Уровень активности (в ед. оптич. плотности $\times 1000$) НАДН-ДГ, НАДФН-ДГ и Г-6-Ф-ДГ в цитоплазме синцитиотрофобласта (СТБ) и децидуальных клеток (ДК) плацент от рожениц с АФС и контрольной группы

Показатели		Уровень активности НАДН-ДГ	Уровень активности НАДФН-ДГ	Уровень активности Г-6-Ф-ДГ	
Роженицы с АФС	СТБ	M \pm m	1234,44 \pm 22,61*	1048,89 \pm 49,43	508,75 \pm 43,11
		min	1160	730	380
		max	1370	1230	740
	ДК	M \pm m	1247,50 \pm 47,50	918,57 \pm 59,74	414,29 \pm 52,03
		min	1020	760	270
		max	1400	1180	640
Контрольная группа	СТБ	M \pm m	1126,25 \pm 43,50	1037,50 \pm 36,58	593,75 \pm 52,03
		min	900	900	430
		max	1270	1190	870
	ДК	M \pm m	1200,00 \pm 43,64	872,86 \pm 55,79	421,43 \pm 55,05
		min	1020	760	300
		max	1340	1070	660

Таким образом, результаты гистологического и гистохимического исследования плацент женщин с антифосфолипидным синдромом подтверждают отсутствие существенных различий с контрольной группой. Это доказывает морфофункциональную состоятельность плацент на фоне терапии аспирином и фраксипарином, что позволяет женщине выносить беременность и родить здорового ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ретроспективный анализ репродуктивной функции женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, показал, что при антифосфолипидном синдроме 42% беременностей прерывается после 10

недель гестации, тогда как у пациенток с невынашиванием неясной этиологии большинство репродуктивных потерь (70%) приходится на более ранние сроки [4,6,9].

2. Циркуляция в крови антифосфолипидных антител сочетается с выявлением признаков тромбофилии. У женщин с антифосфолипидным синдромом отмечено достоверное повышение уровня D-димеров и снижение активности пламиногена. Результаты гемостазиограмм у женщин с привычным невынашиванием беременности неясной этиологии не отличаются от контрольных показателей [3,5,7,9].

3. Выявление антифосфолипидного синдрома как причины невынашивания на этапе подготовки к беременности позволяет рано начать лечение малыми дозами аспирина и низкомолекулярным гепарином [1,2,11,12,13].

4. Терапия антифосфолипидного синдрома малыми дозами аспирина и низкомолекулярным гепарином позволяет купировать тромбофилию в процессе гестации. Отсутствие необходимости в лабораторном контроле, а также минимальное количество побочных эффектов проводимой терапии, позволяют сохранять беременность в амбулаторных условиях [6,9,10].

5. Достоверное увеличение количества беременностей, завершившихся рождением живых детей (91,5%), у женщин с антифосфолипидным синдромом подтверждает необходимость и безопасность раннего начала длительной непрерывной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [4,9,10].

6. У женщин с антифосфолипидным синдромом наблюдаются изменения морфологического строения плаценты, напряжение энергетических процессов в синцитиотрофобласте. На фоне лечения эти отклонения носят обратимый характер и не оказывают отрицательного влияния на функционирование фетоплацентарного комплекса, что доказывает целесообразность и эффективность включения аспирина и низкомолекулярного гепарина в терапию антифосфолипидного синдрома [3,7,8,9].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам, страдающим привычным невынашиванием, на этапе подготовки к беременности рекомендуется проводить исследование системы гемостаза, тесты на выявление антифосфолипидных антител, включая время свертывания с ядом гадюки Рассела, наряду с комплексным клинико-лабораторным обследованием, направленным на выявление других возможных причин, степени их выраженности, ведущего фактора и оценки степени риска при сочетанной патологии.

2. При подтверждении диагноза антифосфолипидного синдрома показана терапия, направленная на коррекцию изменений в системе гемостаза. Во время беременности мы рекомендуем применять аспирин (81 мг/сут) в сочетании с профилактическими дозами фраксипарина (150 ICU/кг). Лечение проводится непрерывно с начала I триместра (после подтверждения факта беременности) до родов и 7-10 дней в послеродовом периоде. Прием аспирина прекращают за 10-14 дней до предполагаемой даты родов, продолжая монотерапию

низкомолекулярным гепарином. Такой подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромбоемболических осложнений, обеспечить адекватное развитие плаценты, что, в свою очередь, снижает частоту задержки внутриматочного развития плода, антенатальной гибели плода, и, в меньшей степени, поздних гестозов.

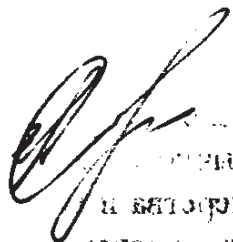
3. На фоне длительной терапии малыми дозами аспирина и низкомолекулярным гепарином необходимо определять количество тромбоцитов в периферической крови с целью ранней диагностики возможной тромбоцитопении (каждые 2-3 недели). Выполнение скрининговых тестов оценки гемостаза не является необходимым для контроля безопасности проводимой терапии.

4. Определение уровня D-димеров является критерием эффективности терапии малыми дозами аспирина и низкомолекулярным гепарином при исходной активации внутрисосудистого свертывания вне беременности. В случае если лечение проводится с начала I триместра в постоянном режиме без выраженных осложнений, определение маркеров активации внутрисосудистого свертывания не требуется.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Савоневич Е.Л. Определение волчаночного антикоагулянта у женщин с привычным невынашиванием беременности // Молодые ученые – медицине XXI века: Материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 12-13 апр. 2001г. / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь. Гродн. госуд. мед. ун-т.- Гродно, 2001.-С.142-143.
2. Савоневич Е.Л. Принципы диагностики волчаночного антикоагулянта // Молодые ученые – медицине XXI века: Материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 12-13 апр. 2001г. / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь. Гродн. госуд. мед. ун-т.- Гродно, 2001.-С.143-144.
3. Савоневич Е.Л. Клиническое значение антифосфолипидных антител при невынашивании беременности // Мед. новости.-2002.-№9.-С.9-15.
4. Савоневич Е.Л. Антифосфолипидный синдром, как причина привычного невынашивания беременности // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии: Сбор. статей сотрудников кафедры акуш. и гинек., посвященный 40-летию кафедры / Гродн. госуд. мед. ун-т.- Гродно, 2002.-С.114-119.
5. Савоневич Е.Л. Тактика обследования и клинико-гемостазиологические особенности женщин с привычным невынашиванием беременности и антифосфолипидным синдромом // Материалы VII съезда акуш.-гинеколог. и неонат. Респ. Беларусь, Гродно, 13-14 ноября 2002г. / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь.- Гродно, 2002.-С.80-83.
6. Савоневич Е.Л. Профилактика акушерских осложнений у беременных с антифосфолипидным синдромом //Актуальные вопросы современной медицины: Сбор.науч.трудов, посвященный 200-летию узловой клинич. больницы г.Гродно / Врач.-сан. служба Белорус. железной дороги. Гродн. госуд. мед. ун-т.- Гродно, 2002.-С.407-409.
7. Савоневич Е.Л. Роль антифосфолипидных антител в патогенезе невынашивания беременности //Актуальные вопросы современной медицины: Сбор. науч. трудов, посвященный 200-летию узловой клинич. больницы г.Гродно / Врач.-сан. служба Белорус. железной дороги. Гродн. госуд. мед. ун-т.-Гродно, 2002.-С.409-413.
8. Савоневич Е.Л., Лис Р.Е. Гистологические критерии эффективности патогенетической терапии беременных с антифосфолипидным синдромом // Труды Гродненского государственного медицинского университета (к 45-летию ГГМУ) / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь. Гродн. госуд. мед. ун-т.- Гродно, 2003.-С.238-241.
9. Савоневич Е.Л. Клиническое значение раннего выявления антифосфолипидных антител при привычном невынашивании беременности // Здоровоохранение.-2004.-№2.- С.49-51.

10. Савоневич Е.Л. Способ профилактики акушерских осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом: Инстр. по применению / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь.-Гродно,2002.-5с.
11. Савоневич Е.Л. Альтернативные методы диагностики причин привычного невынашивания беременности // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины-2000: Тез. докл. науч.-практич. конф. молодых ученых / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь. Белорус. мед. акад. последипломного образования.- Минск, 2000.-С.217.
12. Савоневич Е.Л., Киселевский Ю.В. Актуальные вопросы диагностики антифосфолипидного синдрома // Мед. панорама.- 2002.-№5.-С.45.
13. Savanevich A.L., Rakut V.S., Kiselevsky Y.V. Possibilities of laboratory diagnostics recurrent pregnancy loss reasons // Clin.Chem.and Lab.Med.-2001.-Vol.39.-P.389.



РЕЗЮМЕ

Савоневич Елена Леонтьевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ
АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, привычное невынашивание беременности неясной этиологии, гемостаз, тромбофилия, лечебно-диагностический прием.

Для реализации поставленных задач обследованы 92 женщины, страдающие привычным невынашиванием беременности неясной этиологии, и проведено лечение малыми дозами аспирина и фраксипарином 12 беременных с антифосфолипидным синдромом.

Цель работы: разработать и обосновать принципы ведения женщин, страдающих привычным невынашиванием, при раннем выявлении антифосфолипидных антител, направленные на улучшение исхода беременности.

Использованы клинический, гематологический, биохимический, гистоморфологический, гистохимический и статистический методы исследования. Установлена распространенность антифосфолипидного синдрома у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности (34,8%). Расширены представления об изменениях системы гемостаза вне и во время беременности у женщин с привычным невынашиванием на фоне циркуляции антифосфолипидных антител и обосновано применение у них малых доз аспирина и низкомолекулярного гепарина (фраксипарина) во время беременности. Изучены клинические и лабораторные критерии эффективности лечения беременных с антифосфолипидным синдромом. По результатам гистоморфологического и гистохимического исследования плацент подтверждена эффективность длительной непрерывной терапии беременных с антифосфолипидным синдромом малыми дозами аспирина и фраксипарином. Проведенные исследования позволили оценить клиническое значение ранней диагностики антифосфолипидного синдрома, как причины невынашивания беременности. Разработаны и внедрены оптимальные принципы подготовки и ведения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом, применение которых в 91,7% позволило благополучно завершить беременность.

РЭЗЮМЕ

Савапавіч Алена Лявонцеўна

КЛІНІЧНАЕ ЗНАЧЭННЕ РАННЯГА ВЫЯЎЛЕННЯ
АНТЫФОСФАЛІПІДНЫХ АНТЫЦЕЛ ПРЫ НЕВЫНОШВАННІ
ЦЯЖАРНАСЦІ

Ключавыя словы: антыфосфаліпідны сіндром, прывычнае невыношванне цяжарнасці, гемастаз, тромбафілія, лячэбна-дыягнастычны прыём

Для рэалізацыі пастаўленых задач даследаваны 92 жанчыны, якія пакутуюць на прывычнае невыношванне цяжарнасці няяснай этыялогіі. праведзена лячэнне малымі дозамі аспірына і фраксіпарынам 12 цяжарных жанчын з антыфосфаліпідным сіндромам.

Мэта работы: распрацаваць і абгрунтаваць прынцыпы вядзення жанчын, якія пакутуюць прывычным невыношваннем цяжарнасці, пры раннім выяўленні антыфосфаліпідных антыцел.

Выкарыстаны клінічны, біяхімічны, гістамарфалагічны, гістахімічны і статыстычны метады даследавання. Устаноўлена распаўсюджанасць антыфосфаліпіднага сіндрома ў жанчын, пакутуючых прывычным невыношваннем цяжарнасці (34,8%). Пашыраны ўяўленні аб змяненнях асобных паказчыкаў сістэмы гемастаза ў жанчын з прывычным невыношваннем цяжарнасці на фоне цыркуляцыі антыфосфаліпідных антыцел па-за і ў час цяжарнасці, абгрунтавана прымяненне ў малых дозах аспірына і нізкамолекулярнага гепарына (фраксіпарына) ў час цяжарнасці. Вывучаны клінічныя і лабараторныя крытэрыі эфектыўнасці лячэння цяжарных з антыфосфаліпідным сіндромам. Па выніках гістамарфалагічнага і гістахімічнага даследавання плацэнт пацверджана эфектыўнасць працяглай неперарывунай тэрапіі цяжарных жанчын з антыфосфаліпідным сіндромам малымі дозамі аспірына і фраксіпарынам. Праведзеныя даследаванні дазволілі адзначыць клінічнае значэнне ранняй дыягностыкі антыфосфаліпіднага сіндрома як прычыны невыношвання цяжарнасці. Распрацаваны і ўкаранены аптымальныя прынцыпы падрыхтоўкі і вядзення цяжарнасці ў жанчын з антыфосфаліпідным сіндромам, прымяненне якіх у 91,7% дазволіла спрыяльна завершыць цяжарнасць.

SUMMARY

Savonevich Elena Leontievna

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EARLY DETECTION OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PREMATURE PREGNANCY

Key-words: antiphospholipid syndrome, habitual premature pregnancy, hemostasis, thrombophilia, medico-diagnostic method

To realize the objectives tasks of the study 92 females suffering from recurrent pregnancy loss of vague etiology have been examined, 12 of them with antiphospholipid syndrome have been treated with small doses aspirin and fraxiparine.

Aim of the study: to elaborate and ground the principles of managing females suffering from recurrent pregnancy loss in early detection of antiphospholipid antibodies. Clinical, hematological, biochemical, histomorphological, histochemical and statistic methods of assessment have been employed. The incidence of antiphospholipid syndrome in females suffering from recurrent pregnancy loss has been determined (34,8%). The knowledge of about the changes of separate indices of hemostasis system in females with habitual immature pregnancy at the background of antiphospholipid antibodies circulation outside and within the pregnant period has been extended and administration of aspirin small doses and low-molecular heparin for them during pregnancy has been grounded. Clinical and laboratory criteria of treatment efficacy have been studied. The efficacy of treatment of females with antiphospholipid antibodies at small doses has been confirmed by the results of investigation of placentas. The clinical significance of the investigation of premature pregnancy is to evaluate the role of antiphospholipid antibodies as a cause of recurrent pregnancy loss and to introduce the treatment of pregnant females with antiphospholipid antibodies and to improve the complete pregnancy outcome.