

palsy: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society / S. Ashwal, B. S. Russman, P. A. Blasco et al. // *Neurology*. — 2004. — Mar. — Vol. 23; 62 (6). — P. 851-863.

3. Шубина Н. Ю. Становление показателей зрительного и слухового анализаторов, их нарушения у детей, перенесших перинатальную патологию нервной системы: Авто-

реф. дис. ... канд. мед. наук. — Ивано-ново, 1998. — 23 с.

4. *Аудиологические* измерения у детей с различными формами детского церебрального паралича / Я. А. Альтман, О. В. Богданов, Е. А. Огородникова и др. // *Педиатрия*. — 1994. — № 4. — С. 53-57.

5. Шипицина Л. М., Мамайчук И. И. Детский церебральный паралич. — СПб.: Дидактика Плюс, 2001. — 272 с.

6. *Impact of cerebral visual impairment on the everyday life of cerebral palsied children* / A. J. Schenk-Rootlieb, O. Van Nieuwenhuizen, N. Schie-manck et al. // *J. Child. Care Health Dev.* — 1993. — Nov-Dec. — Vol. 19 (6). — P. 411-423.

7. *Pueyo R., Junque C., Vendrell P. Neuropsychologic differences between bilateral dyskinetic and spastic cerebral palsy* // *J. Child. Neurol.* — 2003. — Dec. — Vol. 18 (12). — P. 845-850.

УДК 618.39-06:616.15/.14-618.3/.5+616.155.294-008.6]-085

В. І. Лінніков

## ТРОМБОФІЛІЯ ПРИ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ — ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР СИНДРОМУ ВТРАТИ ПЛОДА

Одеський державний медичний університет

За результатами досліджень останніх років, найбільш частою причиною невиношування вагітності є ті чи інші дефекти гемостазу.

Серед причин невиношування, пов'язаних з набутими формами порушень гемостазу, досить добре вивченою, загально визнаною причиною патології судин плацентарного комплексу є антифосфоліпідний синдром (АФС) [1; 5].

Цей синдром характеризується низкою патологічних проявів: виявленням вовчакового антикоагулянта та/або антикардіоліпідних антитіл, наявністю у молодому віці (до 45 років) венозних або артеріальних тромбозів, зокрема, інфарктів, інсультів, скороминущих порушень мозкового кровообігу, тромбоемболії легеневої артерії, тромбозів судин сітківки; тромбоцитопенії, яка може проявлятися клінічно або бути безсимптомною; наявністю в анамнезі жінки трьох або більше втрат вагітності терміном до 10 тиж або одної чи більше антенатальної загибелі генетично повноцінних плодів [2; 7].

Найбільш небезпечним проявом АФС є катастрофічний антифосфоліпідний синдром (КАФС), у клінічній картині якого переважають гострий респіраторний дистрес-синдром, порушення мозкового та/або коронарного кровообігу, ступор, дезорієнтація, можливий розвиток печінкової та наднирковозалозної недостатності, тромбози великих магістральних судин. Без своєчасно проведеного лікування смертність досягає 80 %. У структурі причин звичних втрат плода АФС становить 35–40 % [3].

Висока частота та домінуюче положення АФС при циркуляції АФА в структурі тромботичних ускладнень стала головною підставою для більш докладного вивчення патогенезу тромбофілії у хворих з АФС.

Антифосфоліпідні антитіла (АФА) можуть персистувати роками. За відсутності доповнюючих традиційних факторів ризику, як-от: вагітність, тривала мобілізація, злоякісні новоутворення та ін. — гострий тромбоз також може розвинути, але при цьому не вдається виявити тригерний меха-

нізм. Втім, сьогодні зв'язок АФС і тромбозів не викликає сумніву [4].

За наявності АФА порушується гемостатичний баланс в організмі між факторами згортання крові, фібринолітичною системою, тромбоцитами та ендотелієм. Суттєво знижується природний антиагрегантний та антикоагулянтний потенціал організму, що створює умови для розвитку венозних та/або артеріальних тромбозів [5].

Існує кілька способів лікування АФС, спрямованих на пригнічення продукції аутоантитіл (стероїдна терапія, імуноглобулін), а також корекції гемостазіологічних порушень: антиагреганти, антикоагулянти прямої дії (гепарини). Однак ця терапія не завжди достатньо ефективна, її можна застосовувати не в усіх хворих через виникнення побічних реакцій, особливо у жінок з екстрагенітальною патологією (гастрит, виразкові хвороби, полівалентна алергія).

Наявність персистуючої вірусної інфекції (простого герпесу, цитомегаловірусу), а також бактеріально-вірусної асоціації



обмежує застосування імунодепресантів під час вагітності у зв'язку з можливістю розвитку хоріоамніоніту з подальшим інфікуванням плода [6; 7].

Мета нашого дослідження — оцінка ролі антифосфоліпідного синдрому у виникненні проявів тромбофілії; розробка концепції ролі тромбофілії у генезі синдрому втрати плода та патогенетично обґрунтованої профілактики синдрому втрати плода і принципів безпечного, ефективного застосування антикоагулянтів.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення цієї мети було обстежено 82 пацієнтки з синдромом втрати плода у віці від 22 до 40 років. Середній вік обстежених становив  $(28 \pm 0,3)$  року,  $(P > 0,005)$ . За даними анамнезу, 35 % жінок мали ранні репродуктивні втрати і 65 % — пізні репродуктивні втрати, включаючи антенатальну загибель плода, пізні викидні, мертвонародження, неонатальну смерть як ускладнення передчасних пологів.

До контрольної групи обстежених увійшли 22 вагітні з фізіологічним перебігом вагітності. Клінічне обстеження включало дані анамнезу, лабораторних та інструментальних досліджень. Усім вагітним для оцінки розвитку плода проводилися у динаміці УЗД, КТГ, доплерометричне дослідження матково-плацентарного та плодового кровотоку. Інші причини невиношування вагітності виявляли за допомогою гормональних, генетичних досліджень, гістеросальпінгографії, яка проводилася за показаннями.

Лабораторна діагностика АФС здійснювалася з метою виявлення вовчакового антикоагулянта (з використанням часу розчиненої отрути гадюки Рассела з підтверджуючими пробами), а також АФА ELISA — методом для кількісного вимірювання кардіоліпідних ан-

титіл. Результати тесту виражали в одиницях GPL. Загальноприйняті результати аналізів оцінювались як високопозитивні (більше 80 GPL), середньопозитивні (20–80 GPL) і низькопозитивні (менше 20 GPL). Результати менше 10 GPL вважали за негативні.

Гемостазіологічні дослідження включали вивчення агрегації тромбоцитів, визначення рівня маркерів тромбофілії — продукти деградації фібринфібриногену (ПДФ), розчинні комплекси мономерів фібрину (РКМФ), а також молекулярних комплексів тромбін-анти-тромбін (ТАТ), фрагментів F1+2 протромбіну.

У клінічну практику нами впроваджено вивчення тромбофілії за алгоритмом обстеження пацієнток із синдромом втрати плода (рисунок).

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень у 54 (66,6 %) пацієнток із синдромом втрати плода була виявлена та чи інша форма тромбофілії. При цьому треба зазначити, що у 38 (45 %) пацієнток було виявлено АФС. Антифосфоліпідні тіла до кардіоліпіну, а також позитивні тести на вовчаковий антикоагулянт було виявлено у середньопозитивному титрі до 40 GPL — у 20 (25 %) паці-

єнток; у 12 (15 %) пацієнток — низькопозитивні титри до 20 GPL; високопозитивні — більше 80 GPL — у 6 (8 %) пацієнток. У цих пацієнток відзначався найбільш ускладнений анамнез СВП: у 2 пацієнток — пізні викидні на фоні тяжкої прееклампсії та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у термінах 30–34 тиж; у 2 осіб — по 2 замерлі вагітності у I триместрі; в 1 пацієнтки — 1 ранній викидень; 1 антенатальна загибель плода в 34 тиж і відшарування плаценти; у 1 пацієнтки — 1 ранній викидень та невдала спроба екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), а при повторному вдалому ЕКЗ при терміні гестації 15 тиж замирання одного плода з двійні.

При аналізі показників гемостазіограм у пацієнток з СВП і антифосфоліпідним синдромом тромбофілічні прояви виявлялися підвищенням концентрації фібриногену, що не відповідало терміну гестації ( $5,6 \pm 0,77$  г/л); тромбоцитопенії ( $170 \pm 28 \cdot 10^9$  л), агрегаційної активності тромбоцитів при стимуляції аденозиндифосфатом (АДФ) у концентрації  $1 \cdot 10^{-3}$  М і суспензії колагену в концентрації 0,004 мг/мл. Визначилося зниження концентрації природних антикоагулянтів — АТІІІ ( $72,1 \pm 4,3$  %) й активності протейніну С ( $81,0 \pm 3,7$  %). Індекс

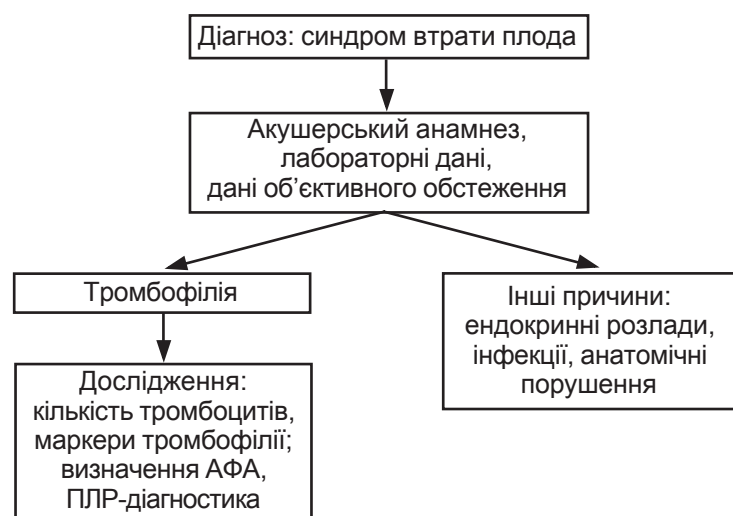


Рисунок. Алгоритм обстеження вагітних із синдромом втрати плода в анамнезі



тромбодинамічного потенціалу (ІТП) тромбоеластографічного дослідження (ТЕГ) у вагітних з АФС більш ніж удвічі вищий за ІТП середнього показника у групі з фізіологічною вагітністю:  $(25,6 \pm 3,1)$  ум. од. в основній групі і  $(9,7 \pm 0,5)$  ум. од. — у контрольній.

Цікаві результати були одержані під час вивчення рівнів маркерів тромбофілії у вагітних з АФС. Рівень маркерів підвищувався пропорційно рівню титру кардіоліпідних антитіл. При низькопозитивному титрі — підвищення ПДФ становило  $(24,3 \pm 3,7)$  мг/л; РКМФ — у 3–4 рази  $(14,1 \pm 1,8)$  мг%, молекулярних маркерів ТАТ —  $(10,3 \pm 1,1 \cdot 10^6)$  г/л; F1+2 —  $(1,1 \pm 0,2)$  нмоль/л.

При високопозитивному титрі: ПДФ  $(38,7 \pm 3,6)$  мг/л; РКМФ —  $(28,4 \pm 2,3)$  мг%, ТАТ —  $(18,7 \pm 2,4 \cdot 10^6)$  г/л; F1+2 —  $(2,3 \pm 0,7)$  нмоль/л.

Лікування тромбофілічного стану має диференційований характер залежно від наявності дефекту гемостазу, втім, базисною була терапія протитромботичними препаратами. Для антикоагулянтної терапії нами застосовувався низькомолекулярний гепарин (НМГ) — фраксипарин (Sanofi, Франція). Він практично позбавлений багатьох побічних ефектів простого нефракціонованого гепарину, таких як кровотеча, «рикошетні» тромбози, остеопороз та ін. Фраксипарин призначали 1 раз на добу підшкірно дозою 0,3–1,0 мл  $(150–250$  ІСУ/кг) залежно від виразності тромбофілії. Починаючи з фертильного циклу, пацієнтки одержували аспірин дозою 75–100 мг. Він є сильним індуктором інтерлейкіну-3 — активного фактора росту трофобласта. Крім цього, аспірин активізує синтез ендотелієм судин простагліну — активного природного дезагреганта тромбоцитів. Додаткова терапія включала поліненасичені жирні кислоти (Омега-3), вітаміни В6, В12, фолієву кислоту дозою 4 мг на добу.

При проявах ДВЗ-синдрому в деяких випадках проводилась інфузія кріоплазми. Ефективність тривалого застосування НМГ фраксипарину оцінювали на підставі як клінічних, так і лабораторних критеріїв.

Клінічні критерії:

- відсутність проявів СВП;
- позитивна динаміка при доплерометричному дослідженні;

- відсутність тромботичних ускладнень;

- немає затримки розвитку плода.

Лабораторні критерії:

- зниження рівнів маркерів тромбофілії (ПДФ, ТАТ, F1+2);

- нормалізація функції тромбоцитів.

Дози та терміни прийому препаратів коригувалися залежно від рівня маркерів тромбофілії, агрегаційної активності тромбоцитів.

Патогенетично обґрунтована профілактика СВП, на нашу думку, дозволила у 88 % пацієнток із тромбофілією пролонгувати вагітність і завершити її пологамі в термін. Якщо ж терапія була розпочата пізно (12 % пацієнток), то уникнути втрати плода не вдалося.

Абдомінальне розродження (кесарів розтин) за сукупністю високого пренатального фактора ризику (вузький таз, тазове передлежання, макросомія, вік та ін.) відбулося у 24 % вагітних при крововтраті у середньому  $(620 \pm 70)$  мл.

Слід відмітити, що в жодному разі не трапилося тяжкого гестозу, фетоплацентарної недостатності та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Крім того, не було тромботичних і геморагічних ускладнень. У післяпологовому, післяопераційному періоді терапія фраксипарином була поновлена через 6 год і тривала протягом 7–10 днів із переходом на непрямий антикоагулянт варфарин у деяких тяжких випадках (тромбоемболічні ускладнення в анамнезі самих пацієнток або їх

родичів) під контролем тромбінового або протромбінового часу.

Наводимо приклад.

Пацієнтка Н., 28 років, була направлена з жіночої консультації дільничним лікарем до 1-го пологового будинку (клінічна база кафедри акушерства та гінекології № 1) з діагнозом — третя вагітність, 14 тиж. Двійня. Індукована ЕКЗ. Ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез. Загроза переривання вагітності.

З анамнезу виявлено, що перша вагітність перебігала фізіологічно і закінчилася пологамі в термін (10 років тому, від першого шлюбу). У повторному шлюбі 4 роки. Протягом першого року шлюбу статеві зносини без контрацепції, але жадана вагітність не наступала. За цей час відмічала появу генітального герпесу з 1–2-разовими рецидивами, лікувалася ацикловіром. Після інтенсивного лікування вторинної неплідності протягом 6 міс настала вагітність, яка в терміні 10–11 тиж закінчилася мимовільним викиднем. Повторні спроби завагітніти не дали позитивного результату при консервативному лікуванні неплідності. Невдачею закінчилася і перша спроба ЕКЗ. Через 6 міс ЕКЗ проведено повторно, настала вагітність двома ембріонами.

До терміну 12 тиж, на фоні прийому дюфастону та ін'єкцій гонадотропіну вагітність перебігала без ускладнень. Протягом останніх 10 днів з'явилися ниючі болі внизу живота, в попереку. Постільний режим з гормональною та спазмолітичною терапією не покращив стану вагітної, з'явилося кровомазання. В день госпіталізації в жіночій консультації було проведено УЗД, під час якого виявлено незначне відшарування низькорозташованої плаценти одного плода. Другий плід знаходився на дні матки. Фетометричне вимірювання плодів відповідало терміну ЕКЗ — 14,5 тиж. Серцебиття в обох плодів було ритмічним.

Зважаючи на прояви СВП, під час госпіталізації проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень. Виявлено високі титри кардіоліпідних антитіл IgG і IgM — 90 та 110 GPL відповідно. Позитивними були тести на вовчаковий антикоагулянт. Рівень АТ III, протеїну С у межах норми.



Рівень маркерів тромбофілії підвищений у 4–5 разів: ПДФ — 39,7 мг/л; РКМФ — 30,6 мг%. Молекулярні маркери: ТАТ —  $28,4 \cdot 10^6$  г/л; F1+2 — 4,2 нмоль/л. Кількість тромбоцитів — 152 тис. при значній їх агрегаційній активності.

Беручи до уваги наявність у пацієнтки АФС з різким проявом тромбофілії з маніфестацією СВП, їй було призначено НМГ фраксипарин дозою 0,6 мл 1 раз на добу підшкірно, 100 мг аспікарду, вітаміни В6, В12, поліненасичену жирну кислоту (Омега-3). Наступного дня вагітній проведено УЗД у стаціонарних умовах. Виявлено відсутність серцебиття у плода, який містився на дні матки, а також незначне крайове відшарування низькорозташованої плаценти першого плода при 15-тижневій гестації.

Постало питання про можливість пролонгування вагітності цього плода, зважаючи на високий ризик розвитку ДВЗ-синдрому з коагулопатією споживання при довготривалому перебуванні мертвого плода у матці.

Пацієнтка та її чоловік наполягали на пролонгуванні вагітності. Прийняте нами рішення пролонгування вагітності передбачало динамічний нагляд за системою гемостазу, регулярним поповненням факторів згортання та фібринолізу інфузією криоплазми на фоні терапії тромбофілії.

Вже на 10-й день терапії було відзначено значне зниження рівня маркерів тромбофілії та нормалізації агрегативної активності тромбоцитів. Кожні 2–3 тиж проводила-

ся інфузія 150–200 мл криоплазми.

Така тактика дала можливість розвиватися вагітності відповідно терміну. У 38 тиж з'явилися ознаки гіпоксії плода, тому вагітна була розроджена кесаревим розтином.

Вилучений доношений зрілий хлопчик закричав зразу, оцінка за шкалою Апгар 7–8 балів, маса 3200 г, ріст 49 см. Плацента при огляді — без патологічних змін, масою 550 г.

Загиблий плід та його плацента з ознаками глибокого аутолізу масою близько 200 г. Під час візуального огляду та пальпації тіло матки без патологічних змін. Загальна крововтрата — 600 мл. Через 6 год після операції було поновлено застосування фраксипарину дозою 0,3 мг протягом 7 днів з подальшим тривалим прийомом аспікарду.

### Висновки

Таким чином, можна з великим ступенем імовірності стверджувати про домінуючу роль тромбофілії при АФС в етіопатогенезі прояву синдрому втрати плода.

Високий титр антифосфоліпідних антитіл підвищує рівень маркерів тромбофілії, що збільшує тромбофілічні ускладнення як до початку гестації, так і протягом неї.

«Тромбофілічна» концепція синдрому втрати плода потребує зміни погляду на його профілактику; патогенетично обгрунтованою вважаємо ди-

ференційну терапію проти-тромботичними препаратами (доцільно НМГ), дезагрегантами, антиоксидантами та вітамінами.

Вважаємо, що пацієнтка із синдромом втрати плода слід піддавати скринінгу на антифосфоліпідні антитіла та приховану тромбофілію з метою оптимізації проведення майбутньої вагітності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Bick R. L., Frenkel E. P., Mad-den J. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other effects of heparin therapy // Clin. Appl. Thrombosis Haemost. — 1999. — Vol. 5. — P. 4-5.

2. Долгушина Н. В. Ведение беременности и родов у больных генитальным герпесом и антифосфолипидным синдромом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — С. 180-184.

3. Бицадзе В. О. Синдром потери плода и тромбофилия // Материалы 5-го Рос. форума «Мать и дитя»: Тез. докладов. — М., 2003. — С. 32.

4. Селиванов Е. В. Иммуные нарушения и особенности лабораторной диагностики АФС: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — С. 156-158.

5. Макацария А. Д. Тромбофилия и противотромбофилическая терапия в акушерской практике. — М., 2003. — С. 888-890.

6. Michael D., Walker J. D., Berry C. Pregnancy loss in the Antiphospholipid syndrom // Thromb. and Hemost. — 1999. — N 2. — P. 641-643.

7. Shaprio S. S. The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome // Ann. Rev. med. — 1999. — Vol. 47. — P. 533-538.

УДК 615.322:615.03

О. Б. Макаренко

## ДОЗУВАННЯ І ЕФЕКТИВНІСТЬ РОСЛИННИХ М-ХОЛІНОБЛОКАТОРІВ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ АНТИТОКСИЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ

Науково-дослідний центр фітотерапії, Херсон

Рослинні препарати м-холіноблокаторів належать до екологічно безпечних лікарських препаратів [1–3] з найви-

щим ступенем біологічної активності — блокуючою дією на фармакологічні рецептори [4; 5]. Перешкодою для їх ефек-

тивного клінічного застосування стали виявлені великі коливання індивідуальних доз (у 10 разів і більше) в різних лю-

