

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПОРОДІЛЕЙ ІЗ НАБУТОЮ ФОРМОЮ ТРОМБОФІЛІЇ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

Одеська асоціація акушерів і гінекологів України

Останнє десятиріччя ознаменувалося значними досягненнями у розумінні молекулярних механізмів тромбозів. Найважливішим складником цих успіхів є відкриття синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), поява поняття «тромбофілія», встановлення генетичних і набутих її причин, розробка проблеми антифосфоліпідного синдрому (АФС).

Серед багатьох гетерогенних факторів тромбофілічних станів важливе місце посідає АФС. За узагальненими даними світової літератури, вже до 1997 р. АФС вийшов на перше місце серед усіх причин тромбозів і став головною причиною набутої форми тромбофілії. Сьогодні арсенал засобів, які використовуються для профілактики тромбозів судин, значно зріс, але найбільш ефективними препаратами визнані низькомолекулярні гепарини (НМГ) [1–3]. У багатьох європейських державах вже багато років з метою тривалої та безпечної профілактики тромботичних ускладнень з успіхом застосовується низькомолекулярний прямий антикоагулянт «Пентосан полісульфат SP 54», виробництва компанії Bene-Arrnemittel GmbH (Мюнхен, Німеччина).

Пентосан полісульфат має подібний із НМГ фармакологічний профіль і є речовиною напівсинтетичного походження. Механізм дії препарату доводить його схожість із НМГ: інгібування фактора Ха також потенціюється в значно більшому ступені, ніж фактора ІІа [4]. На відміну від НМГ, «Пен-

тосан» не є продуктом тваринного походження. Це напівсинтетична речовина з рослинного матеріалу і тому безпечна щодо виникнення алергічних реакцій.

Мета дослідження — патогенетично обґрунтувати можливість профілактики тромботичних ускладнень гепариноїдом «Пентосан полісульфатом SP 54» у вагітних із груп високого ризику (з прееклампсією, синдромом втрати плода, тромбозами), у хворих із АФС після оперативного розродження.

Матеріали та методи дослідження

На першому етапі роботи було проведено клінічне та гемостазіологічне дослідження 164 вагітних із груп високого ризику (прееклампсія, синдром втрати плода, тромбози) віком від 22 до 42 років, розроджених абдомінальним шляхом, на базі кафедри акушерства і гінекології № 1 при пологовому будинку № 1 за період з 2004 по 2005 рр. Виявлений АФС у 49 (29,8 %) вагітних, які і становили основну групу: 16 вагітних із прееклампсією середнього та тяжкого ступенів; 26 вагітних із синдромом втрати плода; 7 вагітних із гострими судинними розладами.

Було виділено дві підгрупи: 24 пацієнтки перед пологами одержували кортикостероїдну терапію під час комплексного лікування АФС і в післяопераційному періоді — профілактичну терапію тромботичних ускладнень «Пентосаном полісульфатом SP 54» (перша підгрупа); а до другої підгрупи

увійшли 25 пацієнток у зв'язку з наявністю алергічних реакцій на НМГ фраксипарин і клексан; вони одержували комплексну терапію АФС із застосуванням «Пентосану полісульфату SP 54» під час гестації та для профілактики тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді.

Контрольну групу утворили 22 вагітні, розроджені абдомінальним шляхом, в яких не було виявлено АФС.

Комплексне клінічне обстеження включало дані клінічного інтерв'ю, анамнезу, лабораторних й інструментальних досліджень.

Оцінку стану плода проводили за даними кардіотокографії, ультразвукового дослідження (фетометрія, плацентометрія, стан навколоплідних вод) у поєднанні з доплерометричним дослідженням матково-плацентарного та плодового кровотоку. Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар.

Гемостазіологічні дослідження проводили при надходженні вагітних у стаціонар, під час нагляду 1 раз на 3–4 дні та перед пологами. Систему гемостазу у породілей вивчали на першу, третю, п'яту та шосту добу післяпологового періоду. Також вивчалися показники системи гемостазу пуповинної крові у новонароджених, матері яких одержували антикоагулянтну терапію під час вагітності.

Для виявлення вовчакового антикоагулянту (ВА) проводилося триетапне дослідження:

1) фосфоліпідзалежні тести коагуляції крові як скринуючі методи (АЧТЧ, RVVT-час



з розчиненою отрутою гадюки Расела);

2) коригувальна проба (процедура змішування плазми хворого та нормальної плазми у співвідношенні 1:1, 1:4, 4:1);

3) підтверджуюча проба з доданням фосфоліпідів (лізати тромбоцитів і гексагональних фосфоліпідів (STAGO, Франція).

Для визначення антикардіоліпідних антитіл (АКЛА) застосовувався метод імуноферментного твердофазного аналізу ELISA.

Лабораторна ідентифікація АФА проводилася один раз при надходженні в стаціонар.

Наявність тромбофілії визначали із застосуванням прямих маркерів тромбофілії: молекулярних комплексів тромбін-антитромбін (ТАТ); фрагментів F1+2 протромбіну імуноферментним методом ELISA, маркерів фібриноутворення D-димеру з допомогою латекстесту, ПДФ за методом Навієр.

Агрегацію тромбоцитів вивчали з допомогою агрегометра за методом Born. Для стимуляції використовували аденозиндифосфат (АДФ) у концентрації $1 \cdot 10^{-3}$ М і суспензії колагену в концентрації 0,04 мг/мл.

Клінічними критеріями для встановлення діагнозу АФС у нашому дослідженні стали:

а) синдром втрати плода:
— один чи більше мимовільних викидні у терміні вагітності 10 тиж і більше (у тому числі замерла вагітність);
— мертвонародження;

— неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкої прееклампсії чи плацентарної недостатності;

— три чи більше мимовільних викидні на преємбріональній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні та гормональні причини невиношування;

б) тромботичні епізоди в анамнезі та при поточній вагітності;

в) тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів нижче 150 тис.).

Результати дослідження та їх обговорення

Проаналізовано історії вагітностей та пологів з абдомінальним розродженням (кесаревим розтином) у хворих з АФС в обох підгрупах пацієнтів і порівняно показники молекулярних маркерів тромбофілії. Нами було виявлено, що ці показники вищі, а значить, набагато більший тромбогенний потенціал у підгрупі вагітних, які не отримували протитромботичної терапії до пологів: рівні ТАТ — у 2,9; F1+2 — у 4,1; відзначалася наявність ПДФ і D-димеру (рис. 1); підвищення функції тромбоцитів при дослідженні індукторами агрегації на 15–25 % порівняно з групою вагітних, які отримували протитромботичну тера-

пію, та контрольною групою (табл. 1).

Усім вагітним кесарів розтин проводився під ендотрахеальним наркозом поперечним розтином у нижньо-матковому сегменті. Серед показань до кесаревого розтину в основній та контрольній групах вагітних переважали частота показників з боку плода (25,9 і 16,8 % відповідно) та рубця на матці (14,4 і 13,5 % відповідно).

Операційна крововтрата в основній групі коливалася від 500 до 850 мл і в середньому становила $(665,5 \pm 23,5)$ мл, у контрольній групі — від 550 до 850 мл і в середньому становила $(650,2 \pm 29,4)$ мл ($P > 0,05$). У післяопераційному періоді антибіотикопрофілактика застосовувалась у всіх породілей.

В основній групі народилося 50 живих дітей (одна двійня) масою від 2440 до 3980 г

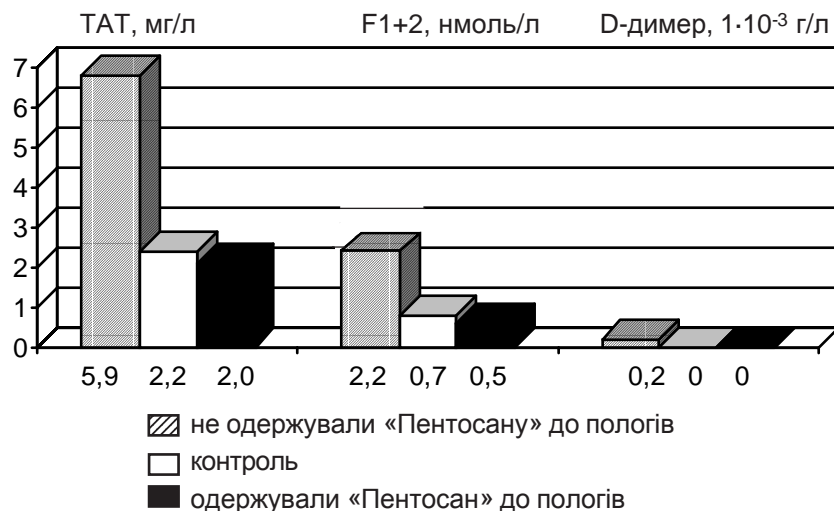


Рис. 1. Маркери тромбофілії до розродження в обстежених вагітних

Таблиця 1

Агрегаційна активність тромбоцитів у досліджуваних вагітних перед розродженням, $M \pm m$

| Показники | Основна група, n=49 | | Контроль, n=22 |
|--------------------------|--|--|----------------|
| | Одержували «Пентосан» до пологів, n=25 | Не одержували «Пентосану» до пологів, n=24 | |
| АДФ, $1 \cdot 10^{-3}$ М | $49,8 \pm 0,5$ | $62,2 \pm 1,9^*$ | $45,6 \pm 1,9$ |
| Колаген, % | $42,6 \pm 0,2$ | $53,9 \pm 2,4^*$ | $46,5 \pm 1,8$ |

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідна різниця порівняно з вагітними основної групи, які не одержували «Пентосану» до пологів.



Показники маркерів тромбофілії та гіперагрегації тромбоцитів на першу добу післяопераційного періоду у породілей основної та контрольної груп, $M \pm m$

| Показники | Основна група, n=49 | | Контроль, n=22 |
|--|--|--|----------------|
| | Одержували «Пентосан» до пологів, n=25 | Не одержували «Пентосану» до пологів, n=24 | |
| ТАТ, мг/л | 2,9±0,3 | 5,7±0,4* | 2,1±0,3 |
| F1+2, нмоль/л | 3,4±0,7 | 8,1±0,2* | 2,9±0,2 |
| ПДФ, $1 \cdot 10^{-3}$ г/л | 4,8±0,3 | 16,7±0,7* | 4,1±0,2 |
| D-димер, $1 \cdot 10^{-3}$ г/л | 1,2±0,1 | 2,6±0,4* | 0,6±0,2 |
| Агрегація тромбоцитів АДФ, $1 \cdot 10^{-3}$ М | 67,9±0,2 | 86,2±2,3* | 57,1±4,2 |
| Колаген, % | 48,8±0,6 | 59,4±3,1* | 44,1±1,8 |

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідна різниця показників у хворих, що не одержували «Пентосану» до пологів, із показниками хворих контрольної групи.

(3110±167) г). Патологію раннього неонатального періоду діагностовано у 11 (22 %) новонароджених основної групи: ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода — у 3 (6,0 %); гіпотрофії — у 2 (4,0 %); гіпоксії — ішемічного ураження ЦНС легкого ступеня — у 1 (2 %); недоношеності — у 4 (8 %).

У контрольній групі народилися 22 живі дитини масою від 2850 до 4400 г ((3450,0±175,0) г).

Ускладнення неонатального періоду відмічено у 5 (20,5 %) новонароджених ($P > 0,05$). Найчастіше виявлялись ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода (8,3 %). При оцінці перебігу постнатальної адаптації новонароджених за шкалою Апгар результати в контрольній групі були вірогідно вищі на 5-й хвилині життя: (8,5±0,4) в основній групі, (9,0±0,3) — у контрольній ($P > 0,05$).

Під час гемостазіологічних досліджень пуповинної крові у 25 новонароджених основної групи, матері яких отримували антикоагулянтну терапію «Пентосаном» при гестації, патологічних змін плазмової та тромбоцитарної ланок системи гемостазу не було виявлено, також не виявлено циркуляції АФА.

У першу добу післяопераційного періоду рівні маркерів тромбофілії, як і результати досліджень функції тромбоцитів, були різко підвищені в усіх групах хворих (табл. 2). Звертає на себе увагу поява ознак як малоінтенсивного, так і більш виразного фібриноутворення у 47 породілей основної групи.

«Пентосан полісульфат SP 54» застосовувався у вагітних по 0,5 мл (50 мг) 1 раз на добу підшкірно в стаціонарних умовах і по 1 таблетці (50 мг) — в амбулаторних, курсами по 3–4 тиж залежно від рівнів маркерів тромбофілії. У післяопераційному періоді ін'єкції «Пентосану» поновлювали у породілей другої підгрупи і починали — у першій підгрупі че-

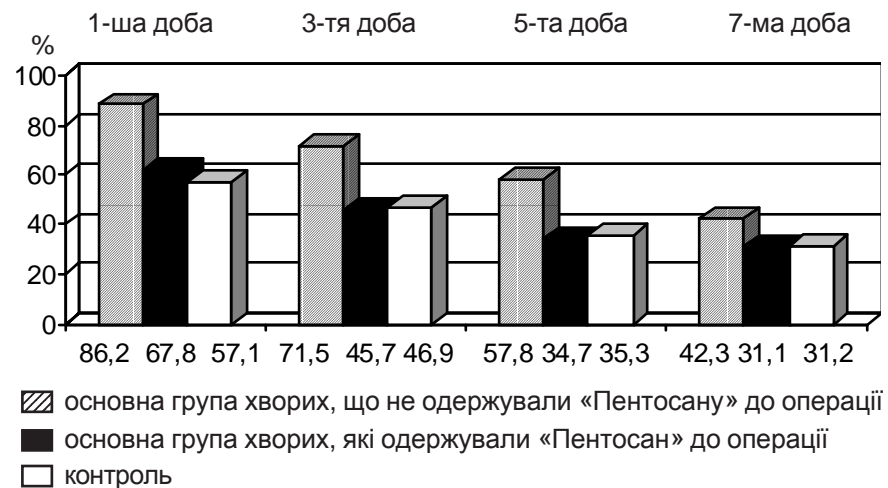


Рис. 2. Динаміка агрегації тромбоцитів з АДФ під час післяопераційного періоду в основній та контрольній групах, $1 \cdot 10^{-3}$ М

рез 8 год після операції протягом 10 днів з подальшим прийомом таблеток по 50 мг протягом 2–3 тиж. Випадків тромботичних/тромбоемболічних ускладнень під час післяопераційного періоду не було.

Проте слід зазначити, що додаткового застосування антиагрегантних препаратів потребували 8 (33,3 %) породілей, які не отримували протитромботичної профілактики під час вагітності. Моніторинг маркерів тромбофілії у післяопераційному періоді вказувало на більш швидку компенсацію гемостатичної системи у жінок основної групи, які

одержували «Пентосан» під час вагітності, порівняно з вагітними з АФС, що не одержували його до пологів (ТАТ нижче на 35,4 %, F1+2 — на 45,5 %, а максимальна кількість D-димеру — вдвічі).

Нормалізація рівнів маркерів тромбофілії у групі хворих, які одержували «Пентосан», відбувалася на 2-гу–3-тю добу і коригувала з рівнем маркерів тромбофілії у контрольній групі, хоча показники були трохи вищими. У першій підгрупі хворих, що не одержували допологової протитромботичної профілактики, рівні маркерів тромбофілії норма-



лізувалися лише на 5–10-ту добу післяопераційного періоду. Динаміка агрегаційної активності тромбоцитів у групах хворих показана на рис. 2.

Отже, протитромботична профілактика «Пентосаном полісульфатом SP 54» сприяє швидшій реабілітації системи гемостазу після абдомінального розродження завдяки здатності цього препарату активізувати фібриноліз і запобігати утворенню тромбіну, а також його виразним антитромбоцитарним властивостям, що особливо важливо для хворих із набутою тромбофілією.

Висновки

1. Застосування молекулярних маркерів тромбофілії дозволяє діагностувати тромбофілічний стан і контролювати антикоагулянтну терапію.

2. Монотерапія «Пентосаном полісульфатом SP 54» у допологовому періоді допомагає знизити тромбогенний потенціал у вагітних з АФС перед розродженням у 79,5 % випадків, а у післяпологовому періоді забезпечує повноцінну тромбопрофілактику у 92 %.

3. Нормалізація рівнів маркерів тромбофілії відбувається в 1,5–2 рази швидше у хво-

рих, які одержували передопераційну антикоагулянтну терапію «Пентосаном полісульфатом SP 54».

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Патогенез, діагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // *Materia Medica.* — 1997. — № 1 (13). — С. 5014.

2. Макацария А. Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. — М., 2000. — С. 109-114.

3. Brener B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // *Thrombosis and hemostasis J.* — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 634-641.

4. Schrader J. Niedermolekulare Heparine // *Arzneimittel.* — 1988. — N 6. — P. 147-155.

УДК 616.3:318.1

О. Б. Макаренко

РОЛЬ ЕНТЕРОГЕПАТИЧНОЇ ЦИРКУЛЯЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Науково-дослідний центр фітотерапії, Херсон

Захворювання травного тракту у жінок із гінекологічною патологією посідають друге місце після серцево-судинних, зокрема переважають захворювання жовчних шляхів [1; 2].

Кінцеві метаболіти усіх груп стероїдних гормонів виводяться з організму переважно у складі жовчі, мають естрогенну активність, спричиняють гіперпластичні та пухлинні процеси в організмі, погіршують функціональний стан печінки [1; 3–7].

У чоловіків при захворюваннях печінки також виявляються дисгормональні прояви — телеангіектазія, пальмарна гіперемія, гінекомастія. Це загальновідомі симптоми захворювань печінки, що спричиняються естрогеноподібними сполуками. Але у жінок захворювання жовчних шляхів зустрічаються у 5 разів частіше,

що пов'язано з негативним впливом естрогенів на гепатобіліарну систему [1; 2].

Ентерогепатична циркуляція жовчі може сприяти утворенню хибного кола — накопиченню стероїдних гормонів у жовчі, їх повторному окисненню ферментами печінки та кишкового мікробіоценозу з утворенням естрогеноподібних сполук із посиленою дією і канцерогенів групи метилхолантрени [1; 3; 8]. Накопичення у жовчі малорозчинних у воді сполук є «платою» за економне використання жовчних кислот і ліпідів у організмі людини. Цей, нібито нормальний, механізм здатний призводити до утворення жовчних каменів, а через дію псевдогормонів (продуктів деградації стероїдів) сприяє розвитку дисгормональних захворювань [2; 3].

У літературі за останні 20 років ми не знайшли даних про вплив порушень виведення та катаболізму статевих гормонів на патогенез гінекологічних захворювань. Приділяється увага лише синтезу та співвідношенню кількості естрогенів і гестагенів [4–6].

Матеріали та методи дослідження

Проводилося спостереження за 924 жінками віком 18–65 років (середній вік — $(42,4 \pm 1,3)$ року), у тому числі: із хронічним холециститом — 141 (15,3 %), із дискінезією жовчовідвідних шляхів — 354 (38,3 %), із жовчнокам'яною хворобою — 103 (11,1 %), із хронічним персистуючим гепатитом В — 5 (0,5 %), із хронічним гастритом типу В — 215 (23,3 %), хронічним дуоденітом — 106 (11,5 %) хворих відповідно.

