МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ

ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО

НАУКОВО–ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЧНИХ ПРОБЛЕМ СІМ`Ї

**БАНАХЕВИЧ РОМАН МИХАЙЛОВИЧ**

***УДК 618.3-008.6:616-097:543.635.4-036.1-084***

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

**У ВАГІТНИХ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Донецьк – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**Потапов Валентин Олександрович,**

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Дьоміна Тетяна Миколаївна**,

Донецький державний медичний університет ім. М.Горького МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор

**Коломійцева Антоніна Георгіївна**,

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України,

завідувач відділенням патології вагітності та пологів

**Провідна установа:**

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, м. Київ

Захист дисертації відбудеться « » 2005 року о годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 при Науково-дослідному інституті медичних проблем сім'ї Донецького державного медичного університету

ім. М. Горького МОЗ України. (83114, м. Донецьк, пр. Панфілова 3).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Донецького державного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16)

Автореферат розісланий « » 2005 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент **О.М. Рогова**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Незважаючи на численні дослідження та певні успіхи в діагностиці та лікуванні прееклампсії (Б.М. Венцківський, 2003) питання прогнозування і профілактики цього ускладнення вагітності і сьогодні є актуальною проблемою акушерства, що займає друге - третє місце в структурі материнської та перинатальної захворюваності й смертності (Г.М. Савельева, 1998; Г.К. Степанківська, 1999; А.Л. Гридчик, Г.В. Тамазян, 1998).

Частота випадків прееклампсії в популяції становить 7-16 %, а материнська смертність у разі виникнення еклампсії досягає 15-40 % (3.3. Токова, О.Г. Фролова, 1998). Незважаючи на сучасні підходи до ведення вагітності, ускладненої прееклампсією, і активну тактику дострокового закінчення вагітності при її тяжких формах (І.В. Дуда, В.І. Дуда, 1997; Б.М. Венцківський, 2000), вона збільшує ризик негативних результатів вагітності не тільки для матері, а і для плода. За інформацією О.М. Віхляєвої (1999), перинатальна смертність при еклампсії досягає 28,9‰.

Актуальність проблеми зумовлена також серйозними наслідками прееклампсії. При прееклампсії можливі такі ускладнення: крововилив у головний мозок, набряк легень, порушення функції нирок, печінки, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, відшарування плаценти (Доповідь дослідницької групи ВООЗ, 1998, S.G. Kitter et al., 1996). При тяжкій формі можливий розвиток такого загрозливого ускладнення як HELLP- синдром (4-12 %), який визначає високу материнську (до 75 %) і перинатальну (79 ‰) смертність (Г.М. Савельева, P.I. Шаліна, Г.Ю. Белякова, 1997). У 12-13 % жінок, що перенесли прееклампсію формується хронічна патологія нирок, розвивається гіпертонічна хвороба, ендокринні порушення (А.Г. Коломійцева, Л.Б. Гутман, Ю.В. Мельник, І.М. Мелліна, 1998; Г.М. Савельева, P.I. Шаліна, 1998, 2000).

Значна роль прееклампсії в негативних наслідках вагітності та пологів (Г.М. Савельева, 1998; А.С. Акопян, Е.Г. Лисичкин, В.І. Харченко, 1998) вимагає продовжувати пошук нових методів її прогнозування, профілактики і лікування. На сьогоднішній день встановлена провідна роль ендотеліальних ушкоджень (Є.М. Шифман, 2003; О.М. Аржанова, Н.Г. Кошелева, 2002) і дисфункція в системі природних антикоагулянтів в патогенезі прееклампсії (А.П. Зильбер, Е.М. Шифман, А.Г. Павлов, 1997), а також визначена зацікавленість до вивчення взаємозв’язку між наявністю АФЛА і набутою тромбофілією з прееклампсією у вагітних з АФС (Т.М. Дьоміна, 1999; А.Д. Макацарія, 2001; В.О. Бицадзе, 1999).

Найбільш складним та потребуючим подальшого вивчення виступає питання імунологічних основ прееклампсії (Б.М. Венцківський, В.Г. Жегулович, 1997). Слід відзначити, що набута тромбофілія сприяє утворенню мікротромбозів (А.П. Зільбер, Е.М. Шифман, 1994), а циркуляція АФЛА є важливим тригером пошкодження ендотелію (Н.А. Агаджанова, 1999; Т.М.Дьоміна, 1999), зменшення антитромботичного потенціалу, порушення регуляції тонусу судинної стінки (А.М. Іванян, С.Б. Крюковський, А.П. Гордиловська і ін., 1998). Сумацію цих чинників визначає стан мікроциркуляції. Тому питання клінічного прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних з АФС і проведення з її врахуванням превентивної терапії з ранніх термінів вагітності із застосуванням ендотеліопротективних препаратів і НМГ, що потенціює антиагрегантні й антикоагулянтні резерви організму та розмикає коло патологічних процесів (АФС – хронічна форма синдрому ДВЗ – прееклампсія) вимагає подальшого дослідження (І.В. Пономарєва, Ж.А. Городнічева, Л.В. Ванько, 1999; В.О. Біцадзе, А.Д Макацарія, 1999; Т.М. Решетняк, З.С. Алекберова, 1998).

Незважаючи на велику кількість досліджень (Н.А. Агаджанова, 1999; Т.М.Дьоміна, 1999, І.В. Пономарєва 1999; В.О. Біцадзе 1999; А.Д Макацарія, 1999; Т.М. Решетняк, З.С. Алекберова, 1998) до цього часу предметом дискусії виступають питання розкриття механізмів розвитку прееклампсії та впливу на плід і новонародженого антифосфоліпідних антитіл (М.М. Шехтман, 1999). Вивчення імунного статусу, мікроциркуляторного русла і гемодинаміки матково–плацентарного комплексу дозволить знайти відповіді на ці запитання, а також допоможе покращити результати профілактики і лікування прееклампсії у вагітних з АФС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково – дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології Дніпропетровської державної медичної академії «Розробка нових підходів до прогнозування, діагностики, профілактики та лікування прееклампсії у вагітних" (номер державної реєстрації 0103U003667, шифр ІН.02.03.). Автор є співвиконавцем.

**Мета дослідження.** Зменшення кількості ускладнень перебігу вагітності і перинатальних ускладнень у вагітних з АФС шляхом розробки і впровадження удосконаленого, науково обґрунтованого комплексу лікувально–профілактичних заходів на підставі вивчення рівня АФЛА, показників системи гемостазу, за результатами інструментальних методів дослідження центральної гемодинаміки і мікроциркуляторного русла.

**Задачі дослідження:**

1. Провести клініко–статистичний аналіз частоти та причин виникнення і характер клінічного перебігу прееклампсії у вагітних з АФС.
2. Вивчити особливості стану системи гемостазу у вагітних з прееклампсією на тлі АФС.
3. Дослідити показники імунної системи у вагітних з прееклампсією та визначити кореляційну залежність між рівнем АФЛА і тяжкістю прееклампсії.
4. Виявити найбільш інформативні маркери прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних з АФС за результатами клінічних та інструментальних методів дослідження.
5. Оцінити стан гемодинаміки фетоплацентарного комплексу і системи мікроциркуляції у вагітних з прееклампсією на тлі АФС за результатами інструментальних методів дослідження та морфологічного дослідження плаценти.
6. Розробити, науково обґрунтувати та впровадити в практику комплекс лікувально–профілактичних заходів у вагітних з прееклампсією на тлі АФС.
7. Оцінити ефективність запропонованих профілактичних заходів по зменшенню кількості випадків і тяжкості перебігу прееклампсії у пацієнток з АФС.

*Об’єкт дослідження* – прееклампсія на тлі антифосфоліпідного синдрому.

*Предмет дослідження* – стан імунної системи та системи гемостазу, стан бульбарного відділу мікроциркуляторного русла і гемодинаміки фетоплацентарного комплексу у вагітних з прееклампсією та антифосфоліпідним синдромом, рівень АФЛА.

*Методи дослідження* – клініко-лабораторні, радіоімунологічні, гістологічні, доплерометрія гемодинаміки фетоплацентарного комплексу, бульбарна біомікроскопія, методи математичної статистики і математичного прогнозування.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Представлена робота є вирішенням на сучасному рівні важливої медичної задачі – профілактики прееклампсії у вагітних з АФС і містить клініко-теоретичні аспекти розвитку прееклампсії, її вплив на перебіг вагітності і перинатальні наслідки.

Вперше розроблено математичну модель прогнозу розвитку прееклампсії у вагітних з АФС. Проведено співставлення активності специфічної імунної відповіді та гемокоагуляційних порушень у вагітних з прееклампсією на тлі АФС. Вивчено ступінь взаємозв’язку розвитку прееклампсії з рівнем АФЛА і антитіл до β2 GP 1 у вагітних з АФС, визначено показники імунограми, які можуть бути прогностичними для розвитку прееклампсії на ранніх термінах вагітності.

Запропоновані диференційно–діагностичні критерії обстеження жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом на наявність порушень у системі гемостазу і рівень імунологічних маркерів, з урахуванням сучасних аспектів етіології прееклампсії, гемостазіологічних та імунологічних особливостей аутоімунного процесу.

Розроблені та патогенетично обґрунтовані принципи профілактики прееклампсії, визначено клінічні та лабораторні критерії ефективності терапії.

Досліджено стан мікроциркуляторного русла бульбарного відділу кон’юнктиви і простежено взаємозв’язок з показниками допплерометрії гемодинаміки фетоплацентарного комплексу у вагітних з прееклампсією і АФС.

Запропонована профілактична терапія, яка включає комплексне застосування НМГ, есенціальних фосфоліпідів і ацетилсаліцилової кислоти, у вагітних групи ризику, застосування якої дозволяє знизити частоту виникнення і тяжкість перебігу прееклампсії (Патент №67685А України МКИ А 61 Р 15/00, від 16.06.2004).

**Практичне значення одержаних результатів.** Автором розроблено програму прогнозування ризику розвитку прееклампсії у вагітних з АФС на ранніх термінах вагітності. Застосовування математичної прогностичної моделі на практиці дозволило своєчасно формувати групи ризику, призначити профілактичну терапію, корегувати порушення в системах гомеостазу і запобігти розвитку цього ускладнення.

Запропонований метод профілактики розвитку прееклампсії у пацієнток з АФС дозволяє досягти стійкої компенсації в системі гемостазу і стану мікроциркуляції за рахунок застосування в комплексі з традиційною терапією НМГ, есенціальні фосфоліпіди і ацетилсаліцилову кислоту. Застосування профілактичних заходів дозволило зменшити кількість випадків розвитку прееклампсії у вагітних з АФС і тяжкість її перебігу. З метою профілактики рекомендовано підшкірні ін’єкції Далтепарину натрію в курсовому режимі протягом 10 днів у кількості 2,5 тис. МО на добу в І триместрі вагітності, наступний курс з 20–го по 24–й тижні вагітності. Третій курс проводити з 30–го по 34–й тижні вагітності із збільшенням дози НМГ до 5,0 тис. МО на добу. Паралельно із НМГ пацієнтки отримували есенціальні фосфоліпіди з препаратом Есенціале Н внутрішньовенно у кількості 5 мл на добу на протязі 10 днів. Усім пацієнткам призначали ацетилсаліцилову кислоту у кількості 100 мг на добу, у безперервному режимі після 12 тижнів вагітності до пологів. Ефективність терапії оцінювали після кожного курсу лікування за показниками гемостазу, рівня АФЛА і за появою клінічних ознак прееклампсії.

Теоретичні положення та практичні рекомендації використовуються в роботі жіночих консультацій, пологових та гінекологічних відділеннях Дніпропетровської області, м. Дніпропетровська, а також у навчальному процесі на кафедрах акушерства і гінекології та кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпропетровської державної медичної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом проаналізована наукова література та патентна інформація з проблеми прееклампсії, проведено клініко-лабораторне, функціональне та інструментальне обстеження (бульбарна біомікроскопія, допплерометрія матково-плодового кровообігу) 171 вагітної, у тому числі 121 вагітної з АФС та 50 практично здорових вагітних на базі відділення обласної акушерської реанімації та пологових відділень міської лікарні № 9 м. Дніпропетровська.

Безпосередньо автором проведено забір біологічного матеріалу, проаналізовано та проведено статистичну обробку отриманих результатів, зроблено висновки, розроблено практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в практику та публікацію в наукових виданнях.

Дослідження гемостазіограми виконано спільно зі співробітниками лабораторії відділення акушерської реанімації МКЛ № 9 м. Дніпропетровська (зав. лікар–лаборант Таджиєва Е.І.), імунологічні дослідження – у лабораторії імунології ІГЕ АМН України (керівник к.б.н., Кудрявцева В.Є.). Автор висловлює подяку співробітникам лабораторій за допомогу в проведенні спільних досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції: ”Репродуктивне здоров’я жінки: проблеми та шляхи вирішення.” (Тернопіль, 2004), на спільному засіданні асоціації акушерів – гінекологів Дніпропетровщини (Дніпропетровськ, 2004).

**Публікації.** За темою кандидатської дисертації опубліковано 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК, отримано 1 патент України на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках. Складається із вступу, огляду літератури, викладення основних методик та методів дослідження і чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 26 таблицями і 34 малюнками. В бібліографічному покажчику наведено 185 літературних джерел (138 українсько - та російськомовних і 47 іноземномовних).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** У відповідності із поставленою метою та завданням наукової роботи на І етапі було проведено скринінговий „Люпус тест” 348 вагітним з невиношуванням вагітності в анамнезі („Технология-Стандарт”, Росія) на наявність ВА специфічного маркера АФС в терміні гестації 6–8 тижнів з одноплідною вагітністю за методикою З.С. Баркаган та ін. У 121 жінки (34,7 %) було визначено позитивний тест на ВА і встановлено АФС.

На II етапі був розроблений комплекс лікувальних заходів, який включав крім базової терапії запропонований комплекс лікувально–профілактичних заходів. Залежно від проведеної терапії вагітні були розподілені на 2 групи.

1-а (основна) група – 43 вагітних з АФС, які отримували лікування за запропонованою нами методикою, що включала підшкірні ін’єкції низькомолекулярного гепарину (Далтепарин натрій) в курсовому режимі протягом 10 днів у кількості 2,5 тис. МО на добу в І триместрі вагітності, наступний курс з 20–го по 24–й тижні вагітності. Третій курс проводився з 30–го по 34–й тижні вагітності, і дозування НМГ збільшувалося до 5,0 тис. МО на день. Дозування НМГ могло змінюватись в залежності від ваги тіла пацієнтки. Паралельно із НМГ внутрішньовенно пацієнтки отримували есенціальні фосфоліпіди з препаратом Есенціале Н у кількості 5 мл на добу на протязі 10 днів. Усім пацієнткам призначали ацетилсаліцилову кислоту у кількості 100 мг на добу, у безперервному режимі після 12 тижнів вагітності до пологів. Ефективність терапії оцінювали після кожного курсу лікування за показниками гемостазу, рівня АФЛА і за появою клінічних ознак прееклампсії.

2-а група (порівняння) – 78 вагітних з АФС, їм проводилася загальноприйнята терапія згідно до приказу № 620.

3–я група (контрольна) – 50 практично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

На III етапі проводився облік ефективності запропонованого комплексу лікувальних заходів, встановлено частоту розвитку прееклампсії на тлі АФС, терміни розвитку і особливості її перебігу, найбільш часті маніфестні форми і ускладнення.

Для дослідження розроблена спеціальна карта обстеження, у яку вносили паспортні дані, анамнез, результати клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, інформацію про перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. Клінічне та лабораторне обстеження проводили згідно з “Тимчасовими галузевими уніфікованими стандартами медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України” (наказ МОЗ України № 226 від 27 липня 1998 р.).

Для вивчення системи гемостазу проведено ряд спеціальних коагуляційних тестів: час згортання за Лі – Уайтом (ЧЗ) визначали в силіконовій пробірці при кімнатній температурі. Нормою для здорових людей є 15-35 хв. Визначався протромбіновий індекс (ПІ), тромбіновий час (ТЧ), фібринолітична активність крові ФАК (хв.), аутокоагуляційний тест (АКТ), етаноловий тест, протамінсульфатний тест, активований час рекальцифікації (АЧР), активований частково тромбопластиновий час (АЧТЧ), каоліновий час (КЧ) за загально відомими методиками. Активність антитромбіну АТ III (%) визначали коагулометричним методом за U. Abildgaard. Кількість фібриногену (г/л) визначали за методом Клаусса.

Визначення сумарних АФЛА та антитіл до β2GPI здійснювалося за принципом непрямого твердофазного ІФА – ELISA (enzyme–linked immunosorbent assay). (ORGenTec Diagnostica GmbH, Німеччина) за методикою виробника на ІФА-аналізаторі "Labsystems" (Фінляндія).

Склад лімфоцитарних субпопуляцій і експресію рецепторів активації (HLA–DR) виявляли за допомогою наборів моноклональних антитіл серії ІКО непрямим імунопероксидазним методом у модифікації К.М. Гаджиєва Підраховували показники відносного (%) та абсолютного вмісту наступних субпопуляцій лімфоцитів: Т-лімфоцити (CD3+), В-лімфоцити (CD19+), Т-кілери (CD16+), Т-хелпери/індуктори (CD4+), Т-супресори (CD8+)/ефекторні, цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8+), активовані Т-лімфоцити (CD25+), маркер апоптозу (CD95+). Визначалися Ig класів А, М, G, загальні ЦІК за методикою Haskova V., що характеризують гуморальну ланку імунітету.

Мікроциркуляцію вивчали методом бульбарної біомікроскопії та відеофотореєстрації за допомогою фотощілинної лампи « Karl Zeiss». Оцінку мікроциркуляції проводили видозміненою класифікацією ступенів «феномена Кнізелі» (агрегації еритроцитів) за Блохом і Дитцелем, за градацією: К0- кров тече по судинах безперервно; КІ – кров тече „намистоподібно”; КІІ – кров тече переривчасто, з’являються коливальні зміни напрямку руху крові; КІІІ – кров тече переривчасто, „штрихпунктирно”, деякі капіляри запустіли, КІV – в капілярах рух крові уповільнений, деякі капіляри затромбувалися, у функціонуючих капілярах рух крові переважно зернистий.

Допплерометричне дослідження гемодинаміки маткових артерій, артерії пуповини та аорти плода проводили на апараті складного сканування "Combizon-250" (Австрія), обладнаного дуплексним імпульсним допплерівським блоком "Doppler-300". Використовували датчик частотою 7 МГц та частотний фільтр 100-150 Гц при стандартному куті вектора зондування 60 градусів. Визначали систоло-діастоличне (С/Д) співвідношення за рекомендаціями А.М. Стрижакова.

Плаценту для гістологічного дослідження брали зразу після пологів. Тканину фіксували в 10 % розчині формаліну. Після гістологічної обробки парафінові зрізи 5 мкм завтовшки фарбували гематоксиліном та еозином з наступним мікроскопічним дослідженням при збільшенні ×100 і ×400.

Для прогнозування можливості розвитку прееклампсії була побудована проста лінійна математична модель норми–патології та нейросітьова модель для прогнозування ступеня тяжкості прееклампсії. Статистичне опрацювання - модель регресивного аналізу, програма варіаційної статистики, епідеміологічний аналіз індивідуальних карт вагітних за типом «випадок - контроль». Матеріал дисертації оброблений на персональному комп’ютері з використанням стандартних електронних таблиць "Microsoft Excel", комп’ютерних статистичних програм “Меdstat” та “Biostat”.

Усі числові значення обробляли методами варіаційної статистики з обчисленням середнього арифметичного (М), похибки середнього арифметичного (m), імовірності різниці (р). При визначенні ступеня імовірності різниці допускалася точність р<0,05. За допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність наших гіпотез: t - критерій, χ2- критерій, кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції – r. Значення r >0,5 розцінювали як сильну пряму, а r >–0,5 як сильну зворотну кореляційну залежність.

**Результати дослідження та їх обговорення.** АФС є однією з причин великої кількості акушерських ускладнень за рахунок аутоімунного процесу, що розвивається в материнському організмі (звичне невиношування вагітності, тромбози різної локалізації, тромбоцитопенія, ЗВУР, прееклампсія). В роботі була використана модель невиношування вагітності як фактора, що може свідчити про можливу присутність АФС у пацієнтки (АФС – причина 27–42 % втрат вагітності).

Середній вік жінок з прееклампсією на тлі АФС був 24,6±0,49 років. В анамнезі у них часто зустрічалася патологія серцево-судинної системи. Із них вегето-судинні дистонії за гіпотонічним та кардіальним типами – 43,6 %, та за гіпертонічним типом – 26,3 %. Крім того, у 16,3 % вагітних з прееклампсією була констатована гіпертонічна хвороба 1–2 ступеню, у 25,6 % пацієнток відмічено вроджені та набуті вади серця, у 18,6 % пацієнток констатовано ревматизм. У 23,4 % вагітних встановлена полівалентна алергія, аутоімунний тиреоїдит – у 14,0 % пацієнток, що свідчить про суттєві зрушення в імунній системі. Була відзначена висока частота хронічних бактеріальних та вірусних інфекцій: часті респіраторні вірусні інфекції у 51,2 % пацієнток, пієлонефрит – у 12,9 %, вірусний гепатит – у 10,1 %, хронічний тонзиліт – у 9,3 % пацієнток. Крім того, у 20,5 % вагітних з І триместру спостерігалася гестаційна анемія, що важко піддавалась корекції. Поєднання кількох екстрагенітальних факторів з високим рівнем АФЛА в кінцевому результаті приводило до розвитку прееклампсії різної тяжкості.

В гінекологічному анамнезі найбільш частими були: хронічний сальпінгоофорит – у 52,5 %, кольпіти різної етіології – у 47,4 %, захворювання, що передаються статевим шляхом – у 37,2 % вагітних з прееклампсією і АФС. Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що у 69,1 % жінок вагітність закінчувалася ранніми та пізніми самовільними абортами, у 24,2 % була зафіксована завмерла вагітність. Передчасні пологи і антенатальна загибель плода становили 1,3 % від загальної кількості втрачених вагітностей.

На підставі показників соматичного анамнезу обстежених пацієнток, вивченої літератури була побудована математична модель для прогнозування прееклампсії у вагітних з АФС на ранніх термінах вагітності, і наступним поглибленим обстеженням та вчасним призначенням комплексу патогенетичної, лікувально-профілактичної терапії. Визначено 7 найбільш вагомих ознак для прогнозування норми-патології: артеріальна гіпертензія (*XI*);вади серця (*Х2*);алергічні реакції (*Х3*);аутоімунний тиреоїдит (*Х4*);хронічний тонзиліт (*Х5*);ревматизм (*Х6*); вірусні інфекції (*Х7*). 0 – означає відсутність даної ознаки, 1 - її наявність.

Після вивчення лінійної моделі було отримано рівняння:

*N =* 0,74 + (0,28*×ХІ-* 0,42×*Х2 –* 0,36×*ХЗ –* 0,49×*Х4 –* 0,33×*Х5 –* 0,20×*Х6* – 0,21×*X7)*

Поріг норми – патології був установлений на рівні h=0,41. Модель має чутливість 85 % та специфічність 97 %. Адекватність моделі підтверджена на тестовій множині та методом кореляційного аналізу. Для прогнозування імовірності і тяжкості патології вибрано нейросітьову модель, що має найкращі прогностичні спроможності і дозволяє з високою долею впевненості її прогнозувати. ЇЇ чутливість – 81,8 % та специфічність – 92,7 %. Для практичного використання можлива реалізація моделі у табличному процесорі Excel.

Встановлено, що перебіг прееклампсії у вагітних з АФС, у більшості випадків, є тяжкий і агресивний, з великою кількістю ускладнень. Визначено, що розвиток прееклампсії у вагітних з АФС має прямий кореляційний зв’язок з високим рівнем АФЛА класу M (r=0,69), Ig М до β2 GP I (r=0,72) і рівнем Ig G до β2 GP I (r=0,64).

У вагітних з АФС і легким перебігом прееклампсії рівень АФЛА класу IgМ в І триместрі становив 9,4±1,3 Од/мл, середньої тяжкості 13,2±0,9 Од/мл, тяжкою 20,3±2,9 Од/мл. Відмічено, що практично у всіх вагітних з прееклампсією і АФС спостерігався рівень антитіл до β2 GP I класу IgM на початку вагітності вище 18,0±1,1 Од/ мл. При тяжкому перебігу прееклампсії середній рівень антитіл до β2 GP I класу IgM на початку вагітності був на рівні 28,2±5,2 Од/мл, що може служити прогностичним маркером розвитку тяжкої форми прееклампсії.

При визначенні в крові тільки високого рівня антитіл до β2 GP I класу IgM (до 12,4±0,8 Од/мл) і низького рівня АФЛА класу М (нижче 5,0 Од/мл) розвиток прееклампсії не спостерігався. Таким чином, отримані результати свідчать про участь імунологічних механізмів у розвитку прееклампсії.

Інформація про вплив різних видів терапії на рівень АФЛА і антитіл до β2 GP I у вагітних з антифосфоліпідним синдромом наведено в таблиці 1.

*Таблиця* 1

**Показники рівня АФЛА і антитіл до β2 GP I у вагітних з АФС в залежності від виду терапії, (М±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Триместр | Групи вагітних |
| 1 (n=43) | 2 (n=78) | контроль |
| Сумарні АФЛА |
| IgM (Од/мл) | І | 18,4±1,1 | 16,5±1,2 | 0,9±0,1 |
| ІІ | 6,2±1,0 | 7,3±1,2 | 1,1±0,2 |
| ІІІ | 4,7±0,3 А | 5,9±0,5 | 0,5±0,1 |
| IgG (Од/мл) | І | 16,5±1,3 | 17,2±0,9 | 1,1±0,3 |
| ІІ | 25,8±1,8 А | 36,7±2,9 | 1,3±0,1 |
| ІІІ | 24,6±3,5 А | 39,6±2,3 | 1,8±0,4 |
| Антитіла до β2 GP I |
| IgM (Од/мл) | І | 14,9±0,6 | 16,2±0,9 | 4,0±0,6 |
| ІІ | 8,3±1,1 А | 12,8±1,2 | 2,9±0,3 |
| ІІІ | 6,6±0,2 | 6,9±0,4 | 1,5±0,3 |
| IgG (Од/мл) | І | 18,1±1,1 | 15,1±1,3 | 1,6±0,2 |
| ІІ | 26,8±1,5 А | 41,5±3,1 | 3,1±0,4 |
| ІІІ | 24,1±1,2 А | 44,9±3,5 | 2,7±0,1 |

Примітка: А – визначено статистично достовірну різницю у порівнянні з 2–ю групою (р<0,05).

 Визначено статистично достовірну різницю по всім показникам 1–ї і 2–ї групи у порівнянні з контрольною групою.

Встановлено, що вагітних з високим рівнем імунологічних маркерів АФС при формуванні диспансерних груп слід відносити до загрозливих з розвитку прееклампсії. Збільшення рівня імунологічних маркерів АФС говорить про активацію аутоімунного процесу, що стимулює більш глибокі порушення в системі гемостазу за рахунок продукції патологічного антикоагулянту з розвитком хронічної форми ДВЗ синдрому. Виявлено статистично значиме збільшення рівня АФЛА та антитіл до β2 GP I класу IgG у пацієнток з прееклампсією від легкої до середньої тяжкості (р<0,05) та від середньої тяжкості до тяжкої (р<0,05). У 17,7 % вагітних із прееклампсією визначено високий рівень АФЛА і антитіл до β2 GP I, у 10,5 % жінок тільки високий рівень антитіл до β2 GP I, у 23,0 % – тільки високий рівень АФЛА.

За результатами імунограми, у вагітних з прееклампсією і АФС в І триместрі, відмічено статистично достовірне (р<0,05) зменшення СД4+ (20,8±1,59 %; 22,4±0,73 %) субпопуляції лімфоцитів по відношенню до групи контролю 30,6±1,82 %, а також інверсія імунорегуляторних субпопуляцій за рахунок збільшення СД19+: 0,42±0,12×109/л проти 0,28±0,05×109/л і активації HLA-DR: 35,5±0,92 % проти 18,6±1,48 % в групі контролю, визначено активацію в В – ланці імунітету із збільшенням кількості рецепторів апоптозу (СД95+) до 33,1±1,34 % у порівнянні із здоровими вагітними 25,6±0,95 %. Простежено чіткий взаємозв’язок між імунологічними та патофізіологічними процесами, які відбуваються при прееклампсії, спостерігається імунна агресія (підвищення вироблення антитіл, підвищення індексу взаємодії лімфоцитів) на фоні зниження захисних факторів, додатково відмічено підвищення продукції аутоантитіл.

Уже з ІІ триместру вагітності у пацієнток з прееклампсією і АФС спостерігалося зменшення кількості тромбоцитів (213±17,4×109/л), зменшення активності АТ ІІІ (80,6±4,8%), зменшення ЧЗ (27,3±1,4 хв.), зменшення ФАК (217±10,8хв.) у порівнянні з групою контролю (р<0,05). Тобто має місце хронічна форма ДВЗ синдрому. В ІІІ триместрі кількість тромбоцитів становила 146±11,4×109/л, активність АТ ІІІ – 78,6±1,5%, ЧЗ – 21,3±1,4 хв., ФАК – 235±11,3хв. у порівнянні з групою контролю (р<0,05). Гіперкоагуляція збільшувалася із збільшенням тяжкості прееклампсії. Середня кількість фібриногену в ІІІ триместрі вагітності у пацієнток з легкою прееклампсією становила 4,8 г/л, середньої тяжкості 6,2 г/л, з тяжкою прееклампсією 2,9 г/л. Збільшення ФАК спостерігалося у вагітних з тяжкою прееклампсією (128 хв.). Результатом цієї активації стала поява в крові ПДФ, про що свідчили позитивні етаноловий і протамінсульфатний тести.

В І триместрі у вагітних з прееклампсією і АФС в 40,4 % відмічені початкові зміни в мікроциркуляторному руслі, що відповідали КІ, у 13,8 % стан мікроциркуляції відповідав КІІ, у 4,6 % вагітних – відповідали КІІІ

Порушення мікроциркуляції (КІІ–КІІІ) в І триместрі мали корелятивний зв’язок з розвитком прееклампсії (r = 0,71, р<0,05). В ІІ і ІІІ триместрі відмічено подальше прогресування мікроциркуляторних розладів.

Порушення мікроциркуляції знайшли своє відображення в порушеннях центральної гемодинаміки і гемодинаміки плода за показниками допплерометрії. В групі вагітних з прееклампсією на тлі АФС в 32–34 тижні, відмічено збільшення показника С/Д співвідношення в матковій артерії на 26,9 % у порівнянні з групою контролю. Визначені ознаки порушень гемодинаміки в матковій артерії мали кореляційний зв’язок з тяжкістю прееклампсії (r = 0,88, р<0,05). Гемодинамічні порушення у матковій артерії в 26–28 тижнів вагітності характеризувалися включенням компенсаторних механізмів (зменшення С/Д співвідношення на 5,2 %) з наступним збільшенням на 23,7 % в 35–37 тижнів вагітності і на 42,3 % в 38 тижнів у порівнянні з групою контролю. В подальшому ці зміни спостерігаються в гемодинаміці плаценти і плода (зменшення С/Д коефіцієнту в аорті плода із зростанням тяжкості прееклампсії). З 35–37 тижнів вагітності у 7 (8,3±2,6 %) пацієнток з тяжкою прееклампсією спостерігалася поява ознак нульового кровотоку в фазі діастоли в артерії пуповини, що вимагало дострокового розродження. Тяжкість прееклампсії на тлі АФС і її ускладнення мали прямий вплив на внутрішньоутробний стан плода: у 36,2 % вагітних спостерігалося ЗВРП, хронічна гіпоксія плода – у 36,8 %.

Пріоритетне значення для вирішення питання терміну і методів пологовирішення мала доплерометрія та бульбарна біомікроскопія. Проведення бульбарної біомікроскопії показало її високу ефективність в діагностиці ознак мікроциркуляторних розладів, коли недостатність плаценти реалізується на рівні розладів гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, що не фіксуються при доплерометрії.

Встановлено, що маніфестним симптомом прееклампсії у пацієнток з АФС є гестаційна гіпертензія (83,2 %). Класична тріада Цангемейстера зустрічалася в 17,7 % випадках. При сполученні симптомів прееклампсії частіше зустрічалася комбінація гестаційної гіпертензії та протеїнурії – 50,0 %, а набряків і гестаційної гіпертензії – 32,3 %. У 8,4 % вагітних гестаційна гіпертензія розвивалася з 20 тижнів вагітності. Недостатній терапевтичний ефект при лікуванні тяжкої прееклампсії в 35,3 % випадках викликав необхідність дострокового закінчення вагітності шляхом кесаревого розтину.

Результати проведеного дослідження чітко дають можливість простежити взаємозв’язок патогенетичних механізмів, що властиві АФС, які у разі розвитку вагітності ведуть до розвитку прееклампсії. Сумація цих чинників приводить до раннього розвитку тяжких форм прееклампсії і еклампсії (мал. 1).

Під час пологів у вагітних з прееклампсією на тлі АФС були відмічені: передчасний розрив оболонок плодового міхура – у 28,6 % жінок, затяжні пологи спостерігалися у 45,7 % вагітних. У 8,5 % вагітних з прееклампсією і АФС пологи закінчилися передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Атонічні кровотечі спостерігалися у 18,1 % пацієнток. У 25,4 % пацієнток пологи закінчилися шляхом кесаревого розтину. Дослідження плацент пацієнток з прееклампсією на тлі АФС показало, що плодова частина плаценти є ґрунтом для патологічної дії АФЛА. У випадку розвитку прееклампсії в судинах плацент спостерігалися тромбози, інфаркти, розростання сполучної тканини, зменшення відносного об’єму судинного русла.

ЦІК

АФЛА і антитіла до β2ГП1

Плід, як аллотрансплантант

Зростання гемокоагуляційного потенціалу

Спазм і стаз в капілярах бульбарного відділу кон’юнктиви

Порушення системної і матково–плацентарної гемодинаміки

Клінічні ознаки

Прееклампсія

Відшарування плаценти

Внутрішньо утробна гіпоксія плода

ЗВУР

Перинатальні втрати

Пошкодження ендотеліоцитів і тромбоцитів

*Малюнок* 1 **Патогенез розвитку прееклампсії у пацієнток з АФС**

Проаналізувавши ускладнення вагітності і пологів, слід відмітити високий рівень передчасних відшарувань нормально розміщеної плаценти (8,5 %) з наступними кровотечами (7,2 %) і розвитком ДВЗ синдрому у 3,6 % вагітних з прееклампсією і АФС, що характеризує АФС як унікальну модель аутоімунної тромботичної васкулопатії. **У** вагітних з прееклампсією і АФС спостерігається порушенням усіх видів обміну не тільки материнського організму, але й обмінних процесів у плода.

У вагітних із ЗВРП в І триместрі вагітності визначався високий рівень АФЛА класу IgМ (17,4 Од/мл) і порушення мікроциркуляції, що відповідали КІІІ, КІV в ІІІ триместрі. У новонароджених в ранньому неонатальному періоді спостерігалося 23,8 % випадків синдрому дихальних розладів. Рання неонатальна смертність становила 33,9 ‰. Частота асфіксії легкого ступеня мала місце у 19,3 % новонароджених, а середнього та тяжкого ступеня – у 4,8 % та 3,6 % відповідно.

Базуючись на уявленнях про патогенез розвитку прееклампсії на тлі підвищеної продукції АФЛА, а також отриманих клініко-лабораторних даних та інструментальних методів дослідження, нами розроблений та впроваджений комплекс профілактично–лікувальних заходів і тактика ведення вагітності для даної групи пацієнток. Лікувальний комплекс включав: підшкірні ін’єкції Далтепарину натрію в курсовому режимі протягом 10 днів у кількості 2,5 тис. МО на добу в І триместрі вагітності, наступний курс з 20–го по 24–й тижні вагітності. Третій курс проводили з 30–го по 34–й тижні вагітності із збільшенням дози НМГ до 5,0 тис. МО на добу. Паралельно із НМГ пацієнтки отримували есенціальні фосфоліпіди з препаратом Есенціале Н внутрішньовенно у кількості 5 мл на добу на протязі 10 днів. Усім пацієнткам призначали ацетилсаліцилову кислоту у кількості 100 мг на добу, у безперервному режимі після 12 тижнів вагітності до пологів.

Превентивна терапія показала позитивний вплив на збалансованість у всіх ланках гемостазу, що мало своє відображення в лабораторних показниках гемостазіограми (табл. 2). Спостерігалася стабілізація її показників, які практично межували з відповідними показниками групи контролю (р>0,05) і мали статистично достовірну різницю (р<0,05) з відповідними показниками групи порівняння.

У вагітних основної групи при дослідженні мікроциркуляторного русла спостерігалася достатня компенсація реологічних властивостей крові, що давало можливість зменшити в 2,6 разів кількість випадків прееклампсії у вагітних з АФС (21,9 %) на тлі запропонованої терапії у порівнянні з групою вагітних, що отримували базисну терапію (57,6 %). Визначено зменшення у 5,2 разів кількості випадків розвитку тяжкої прееклампсії з 35,3 % до 4,9 %, зменшення в 3 рази кількості немовлят, які народилися із ЗВРП (12,3 %).

Відмічено достовірне покращення показників оцінки новонароджених за школою Апгар, збільшення у 1,3 разів кількості вагітностей, що закінчилися народженням живих дітей (95,3 % проти 73,1 % в групі порівняння), зменшення кількості передчасних пологів в 2,9 рази (з 13,6 % до 4,7 %), зменшення кількості випадків реєстрації ознак внутрішньоутробної гіпоксії плода в 2,4 рази (з 44,1 % до 18,6 %), синдрому дихальних розладів у новонароджених – в 3,1 рази (з 23,8 % до 7,0 %).

Значне покращення перинатальних показників в групі вагітних, що отримували запропонований профілактичний курс лікування, характеризують кращі адаптивні можливості плода, фетоплацентарного комплексу і материнського організму.

*Таблиця* 2

**Показники системи гемостазу у вагітних з АФС в залежності від проведеної терапії, (М±m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Триместр | Групи жінок |
| 1 група (n=43) | 2 група (n=78) | контроль (n=50) |
| ЧЗ (хв.) | І | 27,5±1,4 | 22,4±1,1 | 27,2±1,4 |
| ІІ | 29,4±1,8 | 27,3±1,4 Б | 25,2±1,7 |
| ІІІ | 28,3±2,2 А | 32,7±1,3 Б | 23,7±1,2 |
| Фібриноген (г/л) | І | 2,9±0,52 | 3,9±0,61 | 3,8±0,8 |
| ІІ | 2,7±0,64 А | 5,6±0,7 Б | 4,2±1,1 |
| ІІІ | 3,1±0,8 А | 6,2±0,6 Б | 4,8±0,7 |
| Кількість тромбоцитів, 109/л | І | 238,7±21,7 | 202,8±27,1 | 231,2±23,5 |
| ІІ | 217,8±20,6 | 213±17,4 Б | 243±9,4 |
| ІІІ | 205±19,6 А | 169±11,7 Б | 226±14,9 |
| ФАК (хв.) | І | 264±18,8 | 235±20,1 | 196±11,7 |
| ІІ | 220±15,9 | 217±10,8 Б | 158±8,4 |
| ІІІ | 245±20,8 А | 235±11,3 Б | 164±7,9 |
| АКТ (%) | І | 100,9±4,8 | 94,6±4,7 | 105,2±5,2 |
| ІІ | 98,6±2,7 А | 91,6±8,7 | 97,4±4,1 |
| ІІІ | 102±4,7 А | 85,4±6,5 Б | 92,6±7,2 |
| Етаноловий тест | І | негативний | негативний | негативний |
| ІІ | негативний | негативний | негативний |
| ІІІ | негативний | позитивний | негативний |
| Протамін сульфатний тест | І | негативний | негативний | негативний |
| ІІ | негативний | негативний | негативний |
| ІІІ | негативний | позитивний | негативний |
| АТ III (%) | І | 89,5±3,1 | 82,5±4,4 Б | 114,3±9,7 |
| ІІ | 95,4±4,6 А | 80,6±4,8 Б | 108,1±7,8 |
| ІІІ | 102,9±4,7 А | 76,5±7,2 Б | 104,7±6,5 |
| АЧР(сек.) | І | 68,3±3,7 | 61,5±2,1 | 68,2±2,4 |
| ІІ | 72,5±3,8 А | 59,5±2,4 А | 66,7±4,8 |
| ІІІ | 60,1±1,3 А | 48,1±2,8 А | 54,1±2,3 |
| АЧТЧ(сек.) | І | 32,5±1,9 | 34,3±2,3 | 38,4±2,1 |
| ІІ | 34,7±2,3 | 34,3±2,3 | 37,6±2,2 |
| ІІІ | 30,8±2,1 А | 49,7±2,4 А | 35,2±2,5 |

Примітка: А – визначено статистично достовірну різницю у порівнянні між показниками 1–ї і 2–ї групи, (р<0,05).

 Б – визначено статистично достовірну різницю у порівнянні з групою контролю, (р<0,05).

Таким чином, за результатами клінічних спостережень і лабораторних тестів призначення запропонованої терапії у вагітних з АФС в комплексі з традиційною терапією ефективно і на тривалий час покращує показники системи гемостазу, а разом з тим зменшує ризик розвитку прееклампсії, оптимізує перебіг вагітності і результати пологів.

**ВИСНОВКИ**

На підставі вивчення особливостей перебігу вагітності, стану імунної і гемостазіологічної систем у здорових вагітних та вагітних з прееклампсією на тлі АФС проведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі сучасного акушерства, розроблені та впроваджені в практику нові методи клінічного прогнозування, профілактичного лікування прееклампсії з використанням терапії, яка нормалізує антиагрегантні й антикоагулянтні резерви організму, покращує функціонування мікроциркуляторного русла і центральної гемодинаміки, що дозволило підвищити ефективність лікування прееклампсії і зменшити кількість і тяжкість ускладнень перебігу вагітності.

1. Встановлено, що у вагітних з АФС в 56,7 % випадків спостерігається розвиток прееклампсії. Визначено, що перебіг прееклампсії у вагітних з АФС характеризувався великою кількістю тяжких форм (35,3%) за рахунок визначеної активності аутоімунного процесу. Прееклампсія на тлі АФС характеризується більш раннім (25–26 тижнів) початком і маніфестним перебігом. Призначена традиційна терапія прееклампсії не дає достатнього терапевтичного і клінічного результату.
2. Визначено, що у пацієнток з прееклампсією на тлі АФС з І триместру вагітності спостерігаються порушення в плазменній і судинно–тромбоцитарній ланці гемостазу, які характеризуються гіперкоагуляцією (зменшення АЧР на 10 %, збільшення кількості фібриногену на 34,5 %), зменшенням активності протизгортаючої системи (зменшення активності АТ III на 31,5 %), зменшенням ФАК (збільшення хронометричної тривалості тесту на 12,0 %), зменшенням часу згортання на 21,0 %. В ІІ і ІІІ триместрі спостерігається поява маркерів ДВЗ синдрому і значна тромбоцитопенія.
3. Доведено кореляційний зв’язок між визначенням високого рівня АФЛА і антитіл до β2 ГП 1 із розвитком прееклампсії. Концентрація досліджуваних антитіл до фосфоліпідів та β2 GP I має кореляційну залежність від ступеня тяжкості прееклампсії. Спостерігалося статистично значиме збільшення рівня антитіл класу IgМ і G у вагітних з прееклампсією від легкої до середньої тяжкості та від середньої до тяжкої. Збільшення рівня антитіл до β2 GP I класу IgM вище 16,2 Од/мл (r=0,72), Ig.G до більше 9,2 Од/мл (r=0,64) і АФЛА класу IgM вище 14,0 Од/мл (r=0,69) може служити критерієм прогнозування високого ризику розвитку прееклампсії та перинатальних ускладнень.
4. Встановлено, що розвиток прееклампсії спостерігався при збільшенні кількості ЦІК вище 10 од. оп. щільн. (r=0,76), рівня загальних IgG більше 18 г/л (r=0,78) і рівня HLA-DR більше 21,1 % (r=0,83).
5. Підтверджено, що у відповідності до класифікації феномену Кнізелі у 40,4 % пацієнток з прееклампсією на тлі АФС спостерігаються порушення мікроциркуляції до КІ, у 13,8 % – до КІІ і у 8,3 % – до КІІІ з І триместру вагітності і її значне погіршення з розвитком клінічних ознак прееклампсії. Порушення гемодинаміки фетоплацентарного комплексу в ІІ–ІІІ триместрі вагітності характеризувалося збільшенням індексу С/Д співвідношення в магістральних судинах плода на 28 % і в матковій артерії на 42,3 % у порівнянні із показниками здорових вагітних. Морфологічне дослідження плацент підтвердило присутність плацентарної недостатності різної тяжкості у пацієнток з прееклампсією.
6. Встановлено, що при побудові математичної моделі найбільш інформативними маркерами прогнозування ризику розвитку прееклампсії у вагітних з АФС з І триместру вагітності є поєднання одного, або декількох найбільш вагомих екстрагенітальних захворювань: вірусні інфекції – 51,2 %; вади серця – 25,6 %; артеріальна гіпертензія – 23,3 %;алергічні реакції – 23,4 %;ревматизм – 18,6 %; аутоімунний тиреоїдит – 14,0 %;хронічний тонзиліт – 9,3 %. Побудована на їх основі прогностична нейросітьова модель має чутливість 85 % та специфічність 97 %.
7. Визначено, що застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів з І триместру вагітності дозволяє зменшити кількість випадків розвитку прееклампсії в 2,6 рази (з 57,6 % до 21,9 %) і тяжкість її перебігу, що сприяє зменшенню кількості ускладнень вагітності і збільшує кількість народжених дітей на 19,7 %.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. В спеціалізованих відділеннях і жіночих консультаціях впровадити математичну модель прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних з АФС, яка дозволить формувати групи ризику.
2. Вагітним з АФС необхідно проводити обстеження на рівень АФЛА і антитіл до β2 GP I до 12 тижнів вагітності для верифікації активності аутоімунного процесу. Рівень АФЛА класу IgM вище 14,0 Од/мл і антитіл до β2 GP I класу IgM вище 16,2 Од/мл в І триместрі вагітності можна рекомендувати як діагностичний і прогностичний критерій для формування груп вагітних з високим ризиком розвитку прееклампсії. Пацієнткам з АФС і низьким ризиком розвитку прееклампсії, рекомендовано контроль показників системи гемостазу і рівня маркерів АФС в 20–24 тижні вагітності і 30–34 тижні вагітності з переглядом методу лікувально–профілактичних заходів у випадку їх порушення.
3. Вагітним з АФС проводити профілактичний комплекс, що складається з підшкірних ін’єкцій низькомолекулярного гепарину (Далтепарину натрію) курсами по 10 – 14 днів у кількості 2,5 тис. МО на добу в І і ІІ триместрі вагітності. В ІІІ триместрі вагітності дозування збільшувати до 5,0 тис. МО на день. Паралельно із НМГ пацієнтки повинні отримувати есенціальні фосфоліпіди з препаратом Есенціале Н у кількості 5,0 мл на добу внутрішньовенно на 5 мл аутокрові, на протязі 10 – 14 днів, а також отримувати ацетилсаліцилову кислоту, у кількості 100 мг на добу, у безперервному режимі після 12 тижнів вагітності до пологів. Дозування НМГ можна змінювати в залежності від ваги тіла пацієнтки із розрахунку 42 МО/кг на добу. Контроль показників проводити після кожного курсу лікування.
4. При виборі тактики ведення і методу розродження у вагітних з прееклампсією на тлі АФС необхідно проведення динамічного допплеромеричного обстеження в 32 і 35 тижнів та 1 раз в тиждень з 36 тижнів вагітності. Бульбарну біомікроскопію проводити один раз в тиждень з 30 тижнів вагітності та двічі на тиждень з 36 тижнів вагітності. Консервативне ведення пологів можливе при неускладненому перебігу АФС, компенсованому стані плода, відсутності ЗВРП і тяжкої прееклампсії. Наявність субкомпенсованого або некомпенсованого стану плода у поєднанні з відсутністю ефекту від лікування на тлі гемостазіологічних порушень вимагає оперативного розродження.

**ПЕРЕЛІК РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Потапов В.О., Банахевич Р.М. Застосування низькомолекулярних гепаринів (Далтепарин натрій) у профілактиці прееклампсії у жінок із звичною втратою вагітності і антифосфоліпідним синдромом // Медичні перспективи. – 2004. – Т.9, № 2. – С. 101 – 106.
2. Банахевич Р.М. Стан системи мікроциркуляції у вагітних з антифосфоліпідним синдромом та прееклампсією // Медико–соціальні проблеми сім’ї. – 2004. – Т.9, № 3. – С. 27–31.
3. Банахевич Р.М. Прогнозування прееклампсії у жінок із звичною втратою вагітності і антифосфоліпідним синдромом // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 72 – 74.
4. Банахевич Р.М. Гістологічна і морфометрична характеристика плаценти у вагітних з прееклампсією та антифосфоліпідним синдромом // Медико–соціальні проблеми сім’ї. – 2004. – Т.9, № 4. – С. 90–94.
5. Патент № 67685А України МКИ А 61 Р 15/00. Спосіб терапії антифосфоліпідного синдрому, асоційованого з інфекцією при звичній втраті вагітності: Патент № 67685А України МКИ А 61 Р 15/00 / Банахевич Р.М., Потапов В.О., Коваль О.А., Медведєв М.В. - № 20031211792; Заявл. 17.12.2003; Опубл. 16.06.2004; Бюл. № 6. – С. 19.

**АНОТАЦІЯ**

**Банахевич Р.М. Прогнозування та профілактика прееклампсії у вагітних з антифосфоліпідним синдромом.** – *Рукопис.*

*Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Науково–дослідний інститут медичних проблем сім'ї Донецького державного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2005.*

Робота присвячена питанням прогнозування та профілактики прееклампсії у вагітних з антифосфоліпідним синдромом.

Встановлено, що у 57,6 % вагітних з АФС розвивається прееклампсія. Розроблено прогностичну лінійну математичну та нейросітьову модель, що дозволяють прогнозувати ризик розвитку і тяжкість прееклампсії. Вірогідність безпомилкового прогнозу прееклампсії на тлі АФС складає 85 %.

Встановлено, що провідною причиною у розвитку прееклампсії є аутоімунний процес в організмі матері. Визначено, що у вагітних з АФС відмічаються значні порушення мікроциркуляції, центральної гемодинаміки і маткового кровообігу, що впливають на процеси росту і розвитку плода.

Специфічним прогностичним критерієм розвитку прееклампсії є високий рівень АФЛА класу IgM, гіперкоагуляція, виснаження АТ ІІІ на початку вагітності, значні порушення в мікроциркуляторному руслі з І триместру вагітності, порушення центральної гемодинаміки на початку ІІІ триместру вагітності. Визначення цих порушень і проведення профілактичних заходів дозволяє зменшити тяжкість перебігу прееклампсії, а також служить критерієм клінічного перебігу захворювання та ефективності його терапії.

Запропоновано вагітним з АФС застосовувати комплексну профілактичну терапію для запобігання розвитку прееклампсії з ранніх термінів вагітності, що включає підшкірні ін’єкції низькомолекулярного гепарину (Далтепарину натрію), внутрішньовенно есенціальні фосфоліпіди в курсовому режимі, а також ацетилсаліцилову кислоту у дозі 100 мг на добу у безперервному режимі після 12 тижнів вагітності до пологів.

**Ключові слова:** антифосфоліпідний синдром, прееклампсія, прогнозування, профілактика, бульбарна біомікроскопія, Далтепарин натрій, Есенціале.

**АННОТАЦИЯ**

**Банахевич Р.М. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в беременных с антифосфолипидным синдромом.** – *Рукопись*.

*Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Научно–исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета им М. Горького МОЗ Украины, Донецк, 2005.*

Работа посвящена вопросам прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с антифосфолипидным синдромом.

Определено, что у 57,6 % беременных с АФС наблюдается развитие преэклампсии. На основе статистического анализа экстрагенитальной патологии разработаны прогностическая линейная математическая и нейросетевая модели, которые позволяют прогнозировать риск развития и тяжесть преэклампсии. Достоверность безошибочного прогноза преэклампсии у беременных с АФС составляет 85 %.

Установлено, что аутоиммунный процесс является ведущей причиной в развитии преэклампсии в организме матери. Определено, что у беременных с АФС отмечаются значительные нарушения микроциркуляции, центральной гемодинамики маточного кровообращения, которые влияют на процессы роста и развития плода. Специфическим прогностическим критерием развития преэклампсии можно считать высокий уровень АФЛА, гиперкоагуляцию, истощение АТ ІІІ вначале беременности. Гиперкоагуляция увеличивается с увеличением тяжести преэклампсии. У беременных с легкой преэклампсией среднее количество фибриногена в ІІІ триместре составляло – 4,8 г/л, средней тяжести – 6,2 г/л, тяжелой преэклампсией – 2,9 г/л. Наблюдалось увеличение ФАК у беременных с тяжелой преэклампсией до128 мин.

В І триместре у 40,4 % беременных с преэклампсией и АФС наблюдались начальные изменения в микроциркуляторном русле соответствующие КІ, у 13,8 % пациенток состояние микроциркуляции соответствовало КІІ, у 4,6 % беременных – соответствовали КІІІ. Нарушения микроциркуляции (КІІ – КІІІ) в І триместре имели коррелятивную связь с развитием преэклампсии (r = 0,71).

У беременных с преэклампсией на фоне АФС в 32–34 недели, наблюдалось увеличение С/Д соотношения в маточной артерии на 26,9 % с последующим увеличением на 42,3 % в 38 недель в сравнении с группой контроля. У 7 (8,3±2,6 %) пациенток с тяжёлой преэклампсией наблюдался нулевой кровоток в фазе диастолы в артерии пуповины, что требовало досрочного родоразрешения. У 36,2 % беременных с преэклампсией на фоне АФС наблюдались ЗВРП, хроническая гипоксия плода – у 36,8 %. Определение этих нарушений и проведение профилактических мероприятий позволяет уменьшить тяжесть течения преэклампсии, а также служит критерием оценки клинического течения заболевания и эффективности его терапии. Определена высокая достоверность развития преэклампсии при уровне антител к β2 GP I класса IgM выше 16,2 ЕД/ мл и АФЛА класса M выше 14,0 ЕД/мл.

Установлено, что гестационная гипертензия – манифестный симптом преэклампсии у 83,2 % пациенток с АФС. У 25,4 % пациенток роды закончились путем кесарева сечения.

Исследование плацент пациенток с преэклампсией на фоне АФС показало, что плодовая часть плаценты становится почвой патологического действия АФЛА.

Предложено беременным с АФС применять комплексную профилактическую терапию, направленную на предотвращение развития преэклампсии с ранних сроков беременности. Терапия включает подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина (Далтепарина натрия), внутривенно эссенциальные фосфолипиды в курсовом режиме, а также ацетилсалициловую кислоту, в количестве 100 мг в сутки, в беспрерывном режиме после 12 недель беременности до родов.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, преэклампсия, прогнозирование, профилактика, бульбарная биомикроскопия, Далтепарин натрий, Эссенциале.

**SUMMARY**

**Banakhevich R.М. Prognosis and prevention of preeclampsia in pregnant women with antiphospholipid syndrome.** – *Manuscript*.

*Thesis to be registered for Higher Medical Degree in a speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Scientific-research institute of family medical care problems of Donetsk State Medical University named after M. Gorkiy, Ukrainian Ministry of Health Protection, Donetsk, 2005.*

The work is devoted to questions of prognosis and prevention preeclampsia in pregnant women with antiphospholipid syndrome.

It’s known that development of preeclampsia was observed in 57.6 % of pregnant women with antiphospholipid syndrome. On the basis of statistic analysis of extragenital pathology prognostic, linear mathematical and neural network model has been worked out model, which permit to predict the risk of development of preeclampsia.

It’s settled that autoimmunity process is main reason in development of preeclampsia in organism of pregnant women. It’s known that there is considerable dysfunction of microcirculation in, central haemodynamics of fetus, uterine circulation which have influence on processes of fetal development. Specific prognostic criteria are high level antiphospholipid antibodies, hypercoagulation, exhaustion of antithrombin III in the beginning of the pregnancy considerable dysfunction of microcirculation since the I trimester of pregnancy, dysfunction central haemodynamics in the beginning of the III trimester of pregnancy. The definition of these dysfunction allow to carry out prophylactic measures allow to decrease the difficulty course of preeclampsia and indicated of criterion of estimation clinical course of disease and effect of its therapy

Pregnant women with antiphospholipid syndrome are offered complex prophylactic therapy, which directs on prevention of preeclampsia since early periods of pregnancy. Therapy includes injections of low–molecular heparin Dalteparin sodium, intravenous essentials phospholipids in coarse regimen, and aspirin in quantity of 100 mg dayly in continuous regimen after 12 weeks of pregnancy till the delivery.

Key words: antiphospholipid syndrome, preeclampsia, prognosis, preventive, Dalteparin sodium, Essentiale.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

β2 ГП 1 – β2 глікопротеїн 1

Ig – імуноглобуліни

АТ III – антитромбін ІІІ

АФЛА – антифосфоліпідні антитіла

АФС – антифосфоліпідний синдром

АЧТЧ – активований частково тромбопластиновий час

ВА – антикоагулянт вовчакового типу

ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання

ЗВРП – затримка внутрішньоутробного розвитку плода

К0–IV – феномен Кнізелі

НМГ – низькомолекулярний гепарин

ПДФ – продукти деградації фібрину/фібриногену

ПІ – протромбіновий індекс

ТЧ – тромбіновий час

ФАК – фібринолітична активність крові

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЧЗ – час згортання за Лі – Уайтом в силіконових пробірках

Підписано до друку 28.01.05. Формат 60×84 1/16.

Папір офсетний. Друк RISO.

Замовлення № 31/01. Тираж 100 прим.

Надруковано з готових оригінал–макетів у ПП Зубко А.Д.

м. Дніпропетровськ, вул. Плеханова, буд. 16,оф. 31

тел/факс.: 8 (0562) 45-53-42