

© Л. Л. Дола, Н. І. Геник, Н. М. Кінаш, Т. Б. Сніжко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## ЗНАЧЕННЯ ПРЕГРАВИДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ВТРАТИ ПЛОДА НА ФОНІ ВРОДЖЕНИХ ФОРМ ТРОМБОФІЛІЇ

**Мета дослідження** – аналіз значення прегравідарної підготовки у жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованої форми тромбофілії.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний та проспективний аналіз перебігу вагітностей у 42 пацієнток із синдромом втрати плода на фоні вродженої тромбофілії. З них 22 жінки отримували прегравідарну підготовку та 20 жінок, вагітність у яких настала без запропонованої нами прегравідарної підготовки. Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Використано такі методи дослідження, як: клінічні, функціональні (ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні), гемостазіологічні та морфологічні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Так, у жінок із генетично детермінованими формами тромбофілії, вагітність у яких настала без прегравідарної підготовки, були зафіксовані такі ускладнення, як: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у 4,76 % (2) жінок, загроза мимовільних викиднів у 9 (21,4 %) осіб, загроза передчасних пологів у 7 (16,7 %) жінок, плацентарна дисфункція у 10 (2,4 %) пацієнток, в той час як у жінок із прегравідарною підготовкою даної патології виявлено менше (загроза мимовільного викидня у 5 (11,9 %) осіб, загроза передчасних пологів у 3 (7,1 %) жінок, плацентарна дисфункція у 4 (9,5 %)). УЗ-дослідження фетометричних показників плода та антенатальна оцінка структури плаценти дозволили діагностувати синдром затримки розвитку плода у 11,9 % (5) пацієнток із тромбофіліями без прегравідарної підготовки.

**Висновок.** Отже, прегравідарна підготовка жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованих форм тромбофілії дуже важлива і допомагає зменшити частоту гестаційних ускладнень.

**Ключові слова:** прегравідарна підготовка; вроджена тромбофілія; синдром втрати плода; вагітність; гестаційні ускладнення.

## ЗНАЧЕНИЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ЖЕНЩИН ИЗ СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА НА ФОНЕ ВРОЖДЕННЫХ ФОРМ ТРОМБОФИЛИИ

**Цель исследования** – анализ значения прегравидарной подготовки у женщин из синдромом потери плода на фоне генетической формы тромбофилии.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективный и проспективный анализ течения беременности у 42 пациенток из синдромом потери плода на фоне врожденной тромбофилии. Из них 22 женщины получали прегравидарную подготовку и 20 женщин, беременность у которых наступила без предложенной нами прегравидарной подготовки. Контрольную группу составили 30 женщин из физиологическим течением беременности. Использованы такие методы исследования, как: клинические, функциональные (эхографические, кардиотокографические, доплерометрические), гемостазиологические и морфологические.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Так, у женщин из врожденными формами тромбофилии, беременность у которых наступила без прегравидарной подготовки, были зафиксированы следующие осложнения: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 4,76 % (2) женщин, угроза выкидыша у 9 (21,4 %) женщин, угроза преждевременных родов у 7 (16,7 %) женщин, плацентарная дисфункция у 10 (2,4 %) пациенток, в то время как у женщин из прегравидарной подготовкой данной патологии зафиксировано меньше (угроза выкидыша у 5 (11,9 %) женщин, угроза преждевременных родов у 3 (7,1 %) женщин, плацентарная дисфункция у 4 (9,5 %)). УЗ-исследование фетометрических показателей плода и антенатальная оценка структуры плаценты позволили диагностировать синдром задержки внутриутробного развития плода у 11,9 % (5) пациенток из тромбофилиями без прегравидарной подготовки.

**Вывод.** Итак, прегравидарная подготовка женщин из синдромом потери плода на фоне врожденных тромбофилий очень важна и помогает уменьшить частоту гестационных осложнений.

**Ключевые слова:** прегравидарная подготовка; врожденная тромбофилия; синдром потери плода; беременность; гестационные осложнения.

## SIGNIFICANCE OF PREGRAVID PREPARATION OF WOMEN WITH FETAL LOSS SYNDROME ON THE BACKGROUND OF CONGENITAL FORMS OF THROMBOPHILIA

**The aim of the study** – the analysis of pregravid preparation value in women with fetal loss syndrome on the background of genetically determined forms of thrombophilia.

**Materials and Methods.** Retrospective and prospective analysis of the pregnancy course in 42 pregnant women with fetal loss syndrome on the background of born thrombophilia was conducted. Among them 22 women underwent pregravid preparation and 20 women pregnancy in whom occurred without offered by us pregravid preparation. Control group consisted of 30 women with physiological pregnancy course. The following research methods were used: clinical, functional (echographics, cardiotocographics, dopplerometry), hemostasiological and morphological.

**Results and Discussion.** Thus, in women with genetically determined forms of thrombophilia, whose pregnancies had occurred without pregravid preparation, there were recorded the following complications: premature detachment of the normally located placenta in 4.76 % (2) of women, the threat of miscarriage in 9 (21.4 %) patients, the threat of premature birth in 7 (16.7 %) women,

placental dysfunction in 10 (2.4 %) patients, while in women with pregravid preparation this disease was revealed less, danger of miscarriage in 5 (11.9 %) patients, the threat of premature birth in 3 (7.1 %) women, placental dysfunction in 4 (9.5 %) patients. Ultrasound study of fetometric indicators of the fetus and antenatal assessment of placental structure allowed diagnosing the syndrome of fetal growth retardation in 11.9 % (5) of patients with thrombophilia without pregravid preparation.

**Conclusions.** Pregravid preparation of women with fetal loss syndrome on the background of genetically determined forms of thrombophilia is very important and helps reduce the incidence of gestational complications.

**Key words:** pregravid preparation; congenital thrombophilia; fetal loss syndrome; pregnancy; gestational complications.

**ВСТУП.** Тромбофілії – це зміни балансу згортальної системи крові, які проявляються підвищеною схильністю до процесу тромбоутворення. І вроджені, і набуті форми тромбофілії є одними з основних етіологічних факторів розвитку тяжких гестаційних ускладнень. На частку генетичних форм тромбофілії припадає від 10 до 30 % усіх акушерських ускладнень. Причинами вроджених тромбофілії є різні мутації генів та ферментів [2, 5].

Найбільш поширеними генетично детермінованими формами тромбофілії є мутація метилтетрагідрофолатредуктази, яка найчастіше стає причиною гіпергомоцистеїнії, мутація фактора Лейдена, мутація протромбіну та мутація інгібітора активатора плазміногену [1, 6]. Дані мутації займають одне із провідних місць у структурі тромбофілії у пацієнок із синдромом втрати плода, гестозами, а також тромбоемболічними ускладненнями під час вагітності.

При підвищенні рівня незамінної амінокислоти гомоцистеїну в плазмі крові, що відбувається при мутації метилтетрагідрофолатредуктази, настає порушення плацентарного і маткового кровообігу і, як наслідок, активується процес масивного мікротромбоутворення [1]. Раннє виявлення такого патологічного стану та його своєчасна та адекватна корекція дозволяють не лише спрогнозувати, але і попередити тяжкі гестаційні ускладнення, адже відомо, що гіпергомоцистеїнія є легко-модифікованим фактором ризику. Рівень гомоцистеїну в плазмі крові можна знизити, приймаючи вітаміни групи В та фолієву кислоту [3].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – аналіз значення прегравідарної підготовки у жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованої форми тромбофілії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено ретроспективний та проспективний аналіз перебігу вагітностей у 42 пацієнок із синдромом втрати плода на фоні вродженої тромбофілії. З них 22 жінки отримували прегравідарну підготовку та 20 жінок, вагітність у яких настала без запропонованої нами прегравідарної підготовки. Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності, які не мали тромбофілії та втрат плода в анамнезі.

Синдром втрати плода встановлювали за наявності в анамнезі: одного або більше мимовільних викиднів у терміні гестації 10 тижнів і більше, включаючи і замерлу вагітність; мертвонародження в анамнезі; неонатальної смерті, як ускладнення передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної дисфункції; трьох і/або більше мимовільних викиднів у терміні гестації до 10 тижнів, при відсутності генетичних аномалій розвитку плода, анатомічних та гормональних причин невиношування вагітності.

Усіх вагітних обстежували загальноклінічними і лабораторними методами. Результати ультразвукової фетометрії (УЗД) зіставляли з нормативними значен-

нями з урахуванням терміну вагітності. Висновок про затримку розвитку плода робили при виявленні розмірів плода менше 10 перцентилі нормограми. Ультразвукова плацентографія полягала у визначенні локалізації плаценти, виміру товщини та ступеня зрілості. Ступінь зрілості плаценти визначали згідно з класифікацією Р. Grannum (1979). Кількість навколоплідних вод оцінювали за амніотичним індексом.

Діагноз вродженої тромбофілії встановлювали на основі генетичних обстежень, при яких виявляли мутації метилтетрагідроредуктази, фактора Лейдена, протромбіну та інші, а також на основі змін у гемостазіограмі.

При вродженій формі тромбофілії важливу роль для зменшення гестаційних ускладнень відіграє прегравідарна підготовка. Під час проведення дослідження на етапі підготовки до вагітності застосовували фолієву кислоту в дозі 0,8 мг на добу, вітаміни групи В (зокрема, вітамін В<sub>1</sub> 1,6 мг на добу, вітамін В<sub>2</sub> 1,8 мг на добу, вітамін В<sub>6</sub> 2,6 мг на добу і вітамін В<sub>12</sub> 4 мкг на добу). Підготовка проходила під динамічним контролем показників гемостазіограми та рівня гомоцистеїну в плазмі крові.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік жінок склав (29,6±4,0) року в І групі (42 жінки) та (27,4±4,8) року в групі контролю. Усі вони не зловживали алкоголем та не курили.

У 21,4 % (9) жінок із тромбофіліями відзначався обтяжений сімейний анамнез: наявність спонтанних абортів, непліддя, вроджені вади розвитку плода, мертвонародження серед родичів І ступеня споріднення.

Під час аналізу екстрагенітальної патології в групах обстежених найчастіше спостерігалася серцево-судинна патологія. Серед захворювань серцево-судинної системи виявлені: гіпертонічна хвороба у І групі – 9,5 % (4) та у контрольній групі – 2,4 % (1) осіб; варикозна хвороба у І групі – 9,5 % (4) та у групі контролю – 2,4 % (1) жінок. У 21,4 % (9) пацієнок із тромбофіліями в анамнезі відзначалися різні тромбоемболічні ускладнення: гострі тромбози і тромбоз флебіти глибоких вен нижніх кінцівок, ілеофеморальний тромбоз.

Аналіз репродуктивного анамнезу виявив, що штучних абортів не було, позаматкова вагітність була діагностована у 11,9 % (5) жінок у І групі. У групі контролю репродуктивний анамнез не обтяжений. Несприятливі перинатальні наслідки в анамнезі мала кожна жінка, віднесена до І групи (100 %), тоді як у контрольній групі таких не було, що пояснюється підбором вагітних у групи. Для 9 (21,4 %) жінок І групи це був перший епізод втрати плода, для 13 (31,0 %) осіб І групи жінок – другий епізод. У 8 (19,0 %) пацієнок І групи в анамнезі було три і/або більше епізодів втрати плода.

Відповідно до даних анамнезу, жінки основної групи мали мимовільні викидні (13,0 %), передчасні пологи (33,0 %), мертвонародження (3,3 %), ранню неонаталь-

ну смерть (6,7 %). У більшості обстежених пацієнок мимовільний викидень стався в терміні після 10 тижнів вагітності.

Згідно з результатами проведеного дослідження, жінки основної групи, які отримали прегравідарну підготовку, мали менше гестаційних ускладнень, ніж жінки, у яких вагітність настала без прегравідарної підготовки. Так, у жінок із генетично детермінованими формами тромбофілії, вагітність у яких настала без прегравідарної підготовки, були зафіксовані такі ускладнення: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у 4,76 % (2) жінок, загроза мимовільних викиднів у 9 (21,4 %) осіб, загроза передчасних пологів у 7 (16,7 %) жінок, плацентарна дисфункція у 10 (2,4 %) пацієнок, в той час як у жінок із прегравідарною підготовкою даної патології виявлено менше (загроза мимовільного викидня у 5 (11,9 %) осіб, загроза передчасних пологів у 3 (7,1 %) жінок, плацентарна дисфункція у 4 (9,5 %)). УЗ-дослідження фетометричних показників плода та антенатальна оцінка структури плаценти дозволили діагностувати синдром затримки розвитку плода у 11,9 % (5) пацієнок із тромбофіліями без прегравідарної підготовки.

**ВИСНОВКИ.** 1. Отже, у жінок із вродженими формами тромбофілії гестаційні ускладнення, такі, як: загроза мимовільного викидня, плацентарна дисфункція, за-

тримка внутрішньоутробного розвитку плода, загроза передчасних пологів, спостерігаються частіше, ніж у здорових жінок.

2. Прегравідарна підготовка жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованих форм тромбофілії дуже важлива і допомагає зменшити частоту гестаційних ускладнень.

3. Алгоритм ведення вагітних із синдромом втрати плода на фоні вроджених тромбофілій повинен базуватися на комплексному динамічному клініко-лабораторно-інструментальному обстеженні до вагітності, включати в себе обов'язкову прегравідарну підготовку, спостереження жінки з ранніх термінів вагітності, а також динамічному контролю за станом фетоплацентарного комплексу з метою прогнозування наслідків вагітності.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Беручи до уваги високу частоту гестаційних ускладнень, на сьогодні залишається актуальним питання необхідності розробки алгоритму профілактичних заходів на прегравідарному етапі, які дозволять попередити виникнення різних ускладнень під час вагітності. В подальшому планується розробити та впровадити в практику рекомендації щодо зниження частоти акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок із синдромом втрати плода на фоні тромбофілії.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцовский Б. М. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов / Б. М. Венцовский, А. С. Загородняя, С. Ст. Леуш // Репродуктивное здоровье. – 2015. – С. 8–15.
2. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – 2007. – С. 172–216.
3. Путилова Н. В. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 15–19.
4. Рыбалка А. Н. Плацентарная дисфункция и

перинатальные потери / А. Н. Рыбалка, Я. Ф. Егорова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, № 3–4 (7–8). – С. 50–54.

5. Смержевський В. Й. Гострий венозний тромбоз у вагітних на третьому триместрі вагітності. Профілактика тромбоемболічних ускладнень / В. Й. Смержевський, Н. Р. Присяжна. – 2012. – С. 117–118.

6. Фролова Н. И. Прекоцепционный молекулярно-генетический скрининг молодых здоровых женщин на предрасположенность к осложненной беременности / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокрынская, Н. Н. Страмбовская // Акушерство, гинекология, перинатология, педиатрия. – 2014. – Т. 16, № 5 (4). – С. 1485–1487.

### REFERENCES

1. Ventskovskiy, B.M., Zahorodniaia, A.S. & Leush, S.St. (2015). Polimorfizm genov folatnogo obmena kak prychyna prezhdevremennykh rodov [Polymorphism of genes of folate metabolism as a reason of preterm delivery]. *Reproduktivnoe zdorove – Reproductive Health*, 8-15 [in Russian].
2. Makatsariya, A.D., Bitsadze, V.O. & Akinyshyna, S.V. (2007). Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy praktike [Thrombosis and thromboembolism in obstetric gynecological practice]. 172-216 [in Russian].
3. Putilova, N.V. & Bashmakova, N.V. (2012). Sovremennyye printsipy vedeniya patsyentok s tromboemboliyey s pozitsiyi dokazatelnoy meditsyny [Modern principles of conducting patients with thrombophilia from the perspective of evidence-based medicine]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Akusherstvo i ginekologiya» – Scientific and Practical Journal of «Obstetrics and Gynecology»*, 6, 15-19 [in Russian].
4. Rybalka, A.N. & Ehorova, Ya.F. (2012). Platsentarnaya dysfunktsiya i perynatalnye potery [Placental dysfunction

and perinatal loss]. *Krymskiy zhurnal eksperymentalnoy i klinicheskoy medytsyny – Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 3-4 (7-8), (2), 50-54 [in Ukrainian].

5. Smorzhevskiy, V.Y. & Prisyazhna, N.R. (2012). Hostryi venoznyi tromboz u vahitnykh na tretiyomu trymestri vahitnosti. Profilyaktyka tromboembolichnykh uskladnen [Acute venous thrombosis in pregnant women in the third trimester of pregnancy. Prophylaxis of thromboembolic complications]. 117-118 [in Ukrainian].

6. Frolova, N.I., Byelokrynskiy, T.Ye. & Strambovskaia, N.N. (2014). Prekontseptsyonnyi molekuliarno-geneticheskiy skrininyng molodykh zdorovykh zhenshchin na produktsiyu oslozhneniy beremennosti [Preconceptional molecular-genetic screening of young healthy women on production of pregnancy complications]. *Akusherstvo, ginekologiya, perynatologiya, pediatriya – Obstetrics, Gynecology, Perinatology, Pediatrics*, 5(4), (16), 1485-1487 [in Russian].

Отримано 10.01.17