

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РЕТРОХОРИАЛЬНИХ ТА РЕТРОПЛАЦЕНТАРНИХ ГЕМАТОМ У ЖІНОК З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ ТА ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Н.М. БІЛИК

Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (ректор - проф. В.М. Мороз)

Резюме: Ретрохориальные и ретроплацентарные гематомы возникают у женщин с отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом (самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, антенатальная гибель плода, преждевременное отслоение плаценты при предыдущих беременностях), но у 20% женщин эта патология возникла при I беременности. У 70% беременных с данной патологией выявлена вирусная инфекция (ВПГ I и II типов, ЦМВ, HBS антиген, респираторная вирусная инфекция, перенесенная во время беременности). Определение уровня антител к кардиолипину в сыворотке крови позволяет на ранних этапах диагностировать возникновение патологии хориона и плода. Назначение беременным с ретрохориальными и ретроплацентарными гематомами комбинированной терапии (сохраняющей, антитромботической, иммуномодулирующей, антивирусной) позволяет снизить в сыворотке крови уровень антител к кардиолипину на длительное время, снизить вдвое количество самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей.
Ключевые слова: ретрохориальные, ретроплацентарные, гематомы, уровень антител к кардиолипину, комбинированная терапия (сохраняющая, антитромботическая, иммуномодулирующая, антивирусная).

Summary. Retrochorial and retroplacental hematomas developed in women with complicated gynaecologic and obstetric histories (recurrent abortions, fetal loss, antepartum fetal death, recurrent placental abruption), but in 20% of women with this pathology appeared during the first pregnancy. In 70% of women with this pathology the viral infection (I and II types of herpes simplex virus, CMV, HBS Ag, respiratory viral infection during pregnancy) was defined. Determination of serum cardiolypins antibody level allowed to diagnose chorion and fetus pathology in early stages. Treatment of women with retrochorial and retroplacental hematomas using combined therapy (gormonal, tocolitical, antitrombotical, antiviral, immunomodulating) decreased serum cardiolypins antibody level for a long time, decreased to twice the recurrent abortions, fetal loss.
Keywords: retrochorial and retroplacental hematomas, cardiolypins antibody level, combined therapy (gormonal, tocolitical, antitrombotical, antiviral, immunomodulating) combined therapy (gormonal, tocolitical, antitrombotical, antiviral, immunomodulating).

Передчасне відшарування плаценти в 30% випадків є причиною материнської смертності, в 50% - призводить до перинатальних втрат [1]. В медичній практиці ще не розроблені тести для ранньої діагностики передчасного відшарування плаценти. Те саме стосується і розробки пренатальних тестів для діагностики патології хоріона й плода при майбутніх вагітностях. Для діагностики патології

вагітності нині використовують плазмовий протеїн А та альфа-фетопротеїн [2, 3]. Але їх клінічне застосування можливе лише з 14 тижнів вагітності, а не на ранніх термінах. Саме тому розробка нових тестів для ранньої діагностики передчасного відшарування плаценти та патології хоріона є досить актуальною і важливою. Особливого значення набуває пренатальна діагностика цих ускладнень вагітності. Також ак-

туальним залишається лікування локальних форм передчасного відшарування плаценти з метою профілактики рецидивів. Актуальним залишається і розробка тестів для діагностики ефективності фармакотерапії локальних форм передчасного відшарування плаценти.

Метою роботи було поліпшення діагностики та лікування ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у жінок з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією.

Матеріали та методи

Обстежено 40 жінок до 22 тижнів вагітності з ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами з обтяженим гінекологічним та акушерським анамнезом (самовільні викидні, завмерлі вагітності, антенатальна загибель плода, передчасне відшарування плаценти при попередніх вагітностях). Середній вік обстежених жінок складав 26,6±0,95 року. Хворих було розподілено на дві групи. Пацієнтки першої (n=20) отримували звичайну зберігаючу терапію, другої (n=20) - комплексну (зберігаючу, антивірусну, імуномодуючу, антитромботичну). До контрольної групи (n=20) входили здорові первовагітні жінки.

Сироватку крові вагітних досліджували на TORCH-інфекцію (цитомегаловірусна, герпетична інфекція, токсоплазмоз, хламідіоз, гепатит В, С, сифіліс) імуноферментним методом за допомогою тест-систем «ВекторМВ-IgG-стрип», «ВекторВпг-IgG-стрип», «ВекторТоксо-IgG-стрип», «ХламБест-С trachomatis-IgG-стрип», Росія (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ), «DIA-HBV», «DIA-HCV», Україна (АТЗТ НВК «Діапроф-Мед», Київ). В сироватці крові також визначали рівень антитіл до кардіоліпіну імуноферментним методом за наборами фірми OR-GenTec GmbH (Німеччина) до лікування та через 15 днів після лікування.

Жінкам першої групи призначали симптоматичну кровозупинну, спазмолітичну та гормональну терапію (дицинон 12,5% - 2 мл в/м 2-3 рази на добу, вікасол 1% - 1 мл в/м 2-3 рази на добу, свіжозаморожену плазму 100-200 мл в/в крапельно за показаннями, утрожестан або

дуфастон 10 мг тричі на добу) до зупинки кровотечі, після чого симптоматичну кровозупинну терапію призначали ще протягом 3 діб, а гормональну терапію разом із спазмолітичною - до зняття загрози переривання вагітності.

Лікування герпетичної та цитомегаловірусної інфекцій під час вагітності розпочинали після 12 тижнів вагітності. Призначали нормальний імуноглобулін людини по 3,0 в/м через 3 дні № 5, свічки з віфероном, по 1 свічці двічі на добу протягом 10 днів per rectum та курси метаболічної терапії: кокарбоксілаза 100 мг в/м 10 днів, вітамін Е 200 мг, троксевазин 1 капсула на добу, рибоксин по 0,2 тричі на добу. Необхідно було проведення 3 курсів терапії. З 36 тижнів вагітності призначали ацикловір по 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів.

Лікування хламідійної інфекції розпочинали з 14 тижнів вагітності. Призначали еритроміцин - перорально по 500 мг двічі на добу протягом 7 днів, роваміцин по 0,3 г тричі на добу протягом 10 днів, або кліндаміцин по 0,3 г двічі на добу протягом 7 днів, свічки з віфероном - по 2 свічки на добу ректально, вобензим по 5 драже тричі на добу протягом 3 тижнів. Повторні курси терапії призначали при виникненні клінічних та ультразвукових ознак інфікування плода та перед пологами у випадках маніфестного перебігу захворювання. Сумамед призначали з 32 тижнів вагітності по 0,5 г на добу протягом 5 днів.

Вагітним другої групи призначали комбінацію симптоматичної кровозупинної, спазмолітичної та гормональної терапій з антиагрегантною терапією, імуномодуляторами та антивірусними препаратами.

Спочатку призначали симптоматичну терапію (дицинон 12,5% - 2 мл в/м 2-3 рази на добу, вікасол 1% - 1 мл в/м 2-3 рази на добу, свіжозаморожену плазму 100-200 мл в/в крапельно за показаннями), спазмолітичну терапію (супозиторії вібуркол по 1 двічі на добу) та гормональну терапію (дуфастон 10 мг тричі на добу) до зупинки кровотечі та протягом ще 3 діб, після чого симптоматичну терапію відміняли, а дозу дуфастону призначали під контролем його

рівня в сироватці крові. В цей час проводили обстеження хворої на TORCH-інфекцію, ультразвукове обстеження вагітної. Після чого призначали курантил 50 мг тричі на добу, тео-нікол (ксантинолу нікотинат) 0,1 мг тричі на добу, аспекард 100 мг на добу, вітамін Е 200 мг на добу, есенціале 1 капс, тричі на добу протягом 10 днів, після 12 тижнів вагітності нормальний імуноглобулін людини 3 мл в/м 1 раз через три дні № 5. Фраксипарин призначали залежно від проявів тромбофілічного стану по 10-14 ін'єкцій: 0,3 мл - при масі до 50 кг; 0,4 мл - при масі від 50 до 70 кг; 0,6 мл - при масі більше 70 кг. Контроль ефективності його введення здійснювали 1 раз через 3-4 тижні, або після курсу його застосування. Після лікування проводили контрольне ультразвукове дослідження. А надалі призначали протекфлазид за схемою:

- 1 тиждень: по 5 крапель тричі на добу;
- 2-3 тиждень: по 10 крапель тричі на добу;
- 4 тиждень: по 8 крапель тричі на добу.

Призначення протекфлазиду дозволяло відмовитись від повторних курсів лікування вірусної інфекції.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічні діагнози встановлювали за скаргами хворих, об'єктивними та лабораторними даними, результатами ультразвукового дослідження. Біль внизу живота відмічався у 72,5% хворих, кров'янисті виділення - у 80,0%, загальна слабкість - у 7,5%. При ультразвуковому дослідженні реєструвались ретрохоріальні та ретроплацентарні гематоми з обсягом ураження від 1/4 до 1/2 загальної площі.

В результаті проведених досліджень встановлено, що досить часто ретрохоріальні та ретроплацентарні гематоми виникали при I та II вагітності - у 13 (32,5%) та 11 (27,5%) жінок, відповідно (табл. 1). Частота виникнення цієї патології вдвічі зменшувалась при IV та VI вагітностях. Це були переважно жінки з обтяженим гінекологічним анамнезом (завмерлі вагітності, самовільні викидні). Більше половини (55%) жінок з них не народжували. А у 10% жінок ретрохоріальні та ретроплацентарні гематоми виникли при I

вагітності, що підтверджує недостатню обізнаність в патогенезі цієї патології.

Таблиця 1

Характеристика жінок у досліджуваних групах за кількістю вагітностей

Кількість вагітностей	Контроль на група, n=20		Жінки з ретрохоріальним та ретроплацентарним гематомами					
			всього, n=40		зберігаюча терапія, n=20		комбінована терапія, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	20	100	4	10	0	0	4	20*
II	0	0	11	27,5	8	40	3	15
III	0	0	13	32,5	7	35	6	30
IV	0	0	6	15	1	5	5	25
V	0	0	1	2,5	0	0	1	5
VI	0	0	5	12,5	4	20	1	5
Не народжували	20	100	22	55	14	70*	8	40*

Примітка: * - різниця достовірна ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою

В групі, пацієнтки якої отримували зберігаючу терапію, більшість хворих була з II та III вагітністю - 40 та 35%, відповідно, менша з VI та IV вагітністю - 20 та 5%, відповідно. Не було в цій групі жінок з I та V вагітністю. Не народжували в цій групі 70% жінок.

В групі, жінки якої отримували комбіновану терапію, майже однакова кількість була з III та IV вагітністю - 30 та 25%, відповідно, з II вагітністю - вдвічі менше, з V та VI - в 5-6 разів менше. 20% жінок в цій групі було з I вагітністю і тільки 40% ще не народжували. За кількістю жінок з I вагітністю спостерігалась достовірна різниця між групою, що отримувала комбіновану терапію, та контролем ($p < 0,05$).

В таблиці 2 наведено варіанти вірусної інфекції у жінок досліджуваних груп. Аналіз результатів дослідження свідчить, що у вагітних з ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами, які отримували зберігаючу терапію, вірус простого герпесу I типу зустрічався у 25%, цитомегаловірусна інфекція — у 15%, а в групі, що отримувала комбіновану терапію, таких хворих було на 10% більше. Однакова кількість хворих в групах порівняння була з хламідіозом, токсоплазмозом, гострою

респіраторною вірусною інфекцією. Не було зареєстровано жодного випадку вірусного гепатиту в анамнезі у жінок, які отримували зберігаючу терапію. Вірус простого герпесу II типу було виявлено у 1 (5%) вагітної цієї групи. Не зустрічалось жодної жінки з вірусом простого герпесу II типу у групі, вагітні якої отримували комбіновану терапію. HBS антиген реєструвався у 2 (10%) жінок цієї групи.

Таблиця 2

Характеристика жінок у досліджуваних групах за за типом інфекції

Тип інфекції	Жінки з ретрохоріальним та ретроплацентарним гематомами					
	всього, n=40		зберігаюча терапія, n=20		комбінована терапія, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цитомегаловірусна інфекція	8	20	3	15	5	25
Вірус простого герпесу I типу	12	30	5	25	7	35
Вірус простого герпесу II типу	1	2,5	1	5	0	0
Хламідіоз	1	2,5	1	5	1	5
Токсоплазмоз	8	20	4	20	4	20
Гостра респіраторна вірусна інфекція	4	10	2	10	2	10
HBS антиген	2	5	0	0	2	10

Примітка: достовірна різниця між групами відсутня

Середній рівень імуноглобуліну G цитомегаловірусної інфекції в сироватці крові жінок, які отримували зберігаючу терапію, знаходився в межах $2,18 \pm 0,55$ од. опт. щільності, а у хворих, котрі отримували комбіновану терапію - $2,14 \pm 0,64$ од. опт. щільності та відхилявся від межі референтного інтервалу ($0,350$ од. опт. щільності).

Середній рівень імуноглобуліну G віруса

простого герпесу I типу в сироватці крові вагітних, які отримували зберігаючу терапію, складав $2,82 \pm 0,52$ од. опт. щільності, а у жінок, які отримували комбіновану терапію - $2,52 \pm 0,20$ од. опт. щільності та відхилявся від межі референтного інтервалу ($0,318$ од. опт. щільності). Вірус простого герпесу II типу було виявлено тільки у однієї хворої з групи жінок, які отримували лише зберігаючу терапію.

Середній рівень імуноглобуліну G токсоплазмозної інфекції в сироватці крові хворих, які отримували зберігаючу терапію, знаходився в межах $386,95 \pm 144,8$ МО/мл, а у вагітних, котрі отримували комбіновану терапію - $250,41 \pm 84,1$ МО/мл і відходив від межі референтного інтервалу (25 МО/мл).

У двох жінок з груп порівняння було виявлено титр антихламідійних антитіл 1:40 в сироватці крові.

Середній рівень IgG HBS антигена в сироватці крові жінок, які отримували комбіновану терапію, дорівнював $2,21 \pm 0,32$ од. опт. щільності (референтний інтервал $0,06-0,1$ од. опт. щільності).

Середній рівень антитіл до кардіоліпіну в сироватці крові у хворих (табл. 3), які отримували зберігаючу терапію, до лікування перевищував в 7,9 раза рівень контролю, а у жінок, котрі отримували комбіновану терапію, був ще в 1,8 раза вищим контролю. Після лікування цей показник достовірно знижувався в клінічних групах та все ж таки залишався вищим, ніж у контрольній групі. Після лікування середній рівень антитіл до кардіоліпіну у хворих, які отримували зберігаючу терапію, знижувався на 7%, а у жінок після комбінованої терапії - на 14% порівняно з початковим рівнем, але ще був вищим межі референтного інтервалу (10 МО/мл).

Аналіз результатів вагітності у жінок з ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами залежно від виду терапії наведено в таблиці 4. В контрольній групі, куди входили здорові первовагітні жінки, вагітність закінчилась тільки терміновими пологами. У жінок, які отримували комбіновану терапію, лише в 1 (5%) випадку було зареєстровано завмерлу вагітність в терміні 16 тижнів. У цієї жінки рівень антитіл до кардіоліпіну в сироватці крові в

13 разів був вищим референтного інтервалу (10 МО/мл). Всі інші вагітності в цій групі закінчилися терміновими пологами.

В групі, хворі якої отримували звичайну зберігаючу терапію, термінових пологів було вдвічі менше, а завмерлих вагітностей та самовільних викиднів - в 7 та 3 рази більше порівняно з контролем. Самовільні викидні в цій групі реєструвались в терміні 10-12 тижнів. Завмерлих вагітностей було 3 - в терміні 8-9 тижнів, по 1 - в терміні 6 тижнів, 10 та 11-12 тижнів вагітності. За показником термінових пологів спостерігалась достовірна різниця між групами порівняння та контролем ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Середній рівень антитіл до кардіоліпіну в сироватці крові жінок залежно від виду терапії

Показник	Контрольна група, n=20	Жінки з ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами			
		зберігаюча терапія, n=20		комбінована терапія, n=20	
		до	після	до	після
Антитіла до кардіоліпіну, МО/мл	3,3±0,18	26,2±4,1*	24,7±4,2*	46,9±8,0*	40,3±6,1*

Примітка: * - різниця достовірна ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою

Таблиця 4

Характеристика жінок досліджуваних груп за результатом вагітності

Кількість вагітностей	Контрольна група, n=20		Жінки з ретрохоріальним та ретроплацентарним гематомами					
			всього, n=40		зберігаюча терапія, n=20		комбінована терапія, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Завмерла вагітність	0	0	8	20	7	35	1	5
Викидень	0	0	18	45	3	15	0	0
Термінові	20	100	29	35	10	50*	19	95*

Висновки

1. Ретрохоріальні та ретроплацентарні гематоми виникали у жінок з обтяженим гінекологічним анамнезом (самовільні викидні, завмерлі вагітності). Але у 20% хворих ця патологія виникала вперше при I вагітності.

2. У жінок з ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами в 70% випадків було виявлено вірусну інфекцію (вірус простого герпесу I та II типу, цитомегаловірусна, HBS антиген, респіраторна вірусна інфекція, перенесена під час вагітності).

3. Визначення рівня антитіл до кардіоліпіну в сироватці крові вагітних можливо застосовувати з 5-6 тижнів вагітності для діагностики патології хоріона та плода, а також пренатально для діагностики майбутніх ускладнень вагітності (самовільний викидень, завмерла вагітність, передчасне відшарування плаценти).

4. У вагітних, які отримували комбіновану

терапію, рівень антитіл до кардіоліпіну до лікування був майже в 2 рази вищим порівняно з хворими, які отримували лише зберігаючу терапію, але нормалізація цього показника в процесі лікування відбувалась швидше.

5. У хворих, які отримували комбіновану терапію, кількість термінових пологів була вдвічі більшою, а кількість завмерлих вагітностей та самовільних викиднів - вдвічі меншою порівняно з групою хворих, котрі отримували лише зберігаючу терапію.

Перспективи подальших досліджень. Розробка нових тестів для діагностики передчасного відшарування плаценти дозволить вчасно розпочати лікування та профілактику материнської та перинатальної захворюваності та смертності

Список літератури

1. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М: Мед. информ. агентство; 1997.

2. Bart ha J.L., Comino-Delgada R, Arce F. Maternal serum alpha-fetoprotein in placental abruption associated with preterm labor. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1997; 56 (3): 231-236.

3. Yaron Y., Heifetz S., Ochshorn Y., Lehavi O., et al. First trimester maternal plasma protein-A (PAPP-A) as a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat. Diagn. 2002; 22 (9): 778-782.