АНОТАЦІЯ

Томнюк О.М. Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. .Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена зниження частоти невиношування та перинатальної патології у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою на підставі вивчення клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: з'ясувати у вагітних з антифосфоліпідним синдромом частоту та структуру виявлення різних антитіл та їх поєднання; вивчити вплив ретрохоріальної гематоми у жінок із антифосфоліпідним синдромом на клінічний перебіг вагітності, пологі та перинатальні наслідки розродження; встановити кореляційні взаємозв'язки між різними лабораторними показниками в жінок із ретрохоріальними гематомами та антифосфоліпідним синдромом; удосконалити та оцінити клінічну ефективності алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою; оцінити впливу удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гема-

томою на стан системного гемостазу та клітинного імунітету. Об'єкт дослідження – невиношування вагітності, перинатальна патологія. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні. Встановлено нові аспекти патогенезу невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою, які полягають у високому рівні антитіл до р2-глікопротеїну, аннексину та тромбіну, а також у підвищенні ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів та рівня Д-димерів. Показано, що наявність ретрохоріальної гематоми у жінок із антифосфоліпідним синдромом є суттєвим фактором ризику невиношування вагітності, порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу із виникненням плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою першим абортом в анамнезі на підставі використання направленої медикаментозної корекції. Вивчено клініко-анамнестичні особливості у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою. Показано вплив ретрохоріальної гематоми в жінок із антифосфоліпідним синдромом та клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження. Представлені найбільш інформативні маркери системного гемостазу та клітинного імунітету з метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів у різні триместри вагітності. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою щодо зниження частоти невиношування та перинатальної

патології. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2020 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 100 жінок репродуктивного віку, з яких 60 були із антифосфоліпідним синдромом та отримували різні діагностичні та лікувально-профілактичні заходи. Контрольну групу складали 30 вагітних та 20 невагітних жінок. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2020 рр.); на науково-практичному семінарі із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ, 25 травня 2017 року); на науково-практичного семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ, 21 листопада 2017 року). За темою кандидатської дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в науковому виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus / Web of Science, 2 тез в матеріалах наукових фахових конференцій

Результати проведених досліджень свідчать, що у вагітних з антифосфоліпідним синдромом частіше виявляються антитіла до р2-глікопротеїну (73,3 %) та до тромбіну (33,3 %) у порівнянні із антифосфоліпідними антитілами (23,3 %), до вовчакового антикоагулянта (16,7 %) та до аннексину (16,7 %). Поєднання двох лабо-

раторних критеріїв виявлено у 30,0 % випадків, трьох – у 16,7 % спостережень. Антифосфоліпідний синдром I категорії був у 43,3 % жінок та II – у 56,7 % відповідно. Наявність ретрохоріальної гематоми у жінок із антифосфоліпідним синдромом призводить до високої частоти загрози переривання вагітності (43,3 %); невиношування вагітності (13,3 %); передчасних пологів (20,0 %); прееклампсії (63,3 %); плацентарної дисфункції (26,7 %); затримки розвитку плода (20,0 %); анемії вагітних (36,7 %); аномалій пологової діяльності (30,0 %); кесаревих розтинів (40,0 %) та асфіксії новонароджених (43,3 %). При вивченні кореляційних зв’язків між лабораторними показниками у жінок із ретрохоріальними гематомами та антифосфоліпідним синдромом, було встановлено, що показник відносного вмісту регуляторних Т-лімфоцитів був негативно пов'язаний з параметрами ступеня (R=-0,36), і швидкості агрегації тромбоцитів (R=-0,39), а також з показниками вмісту антитіл – антифосфоліпідні антитіла (R=-0,44), антитіла до р2-глікопротеїну (R=-0,41), АТ до протромбіну (R=-0,38). Менш вираженими, але також негативними були значення коефіцієнтів кореляції Спірмена для показників абсолютної кількості Treg в периферичній крові і рівнями антифосфоліпідних антитіл (R=0,38), аннексину (R=-0,25) і протромбіну (R=-0,38). Показники абсолютного вмісту В- лімфоцитів (CD 19+) були позитивно пов'язані зі ступенем (R=0,26), швидкістю агрегації тромбоцитів (R=0,38), ступенем агрегації тромбоцитів (R=0,37), а відносний рівень цієї субпопуляції клітин – з рівнями антифосфоліпідних антитіл (R=0,41), антитілами до р2-глікопротеїну (R=0,37).

Використання удосконаленого нами алгоритму ведення жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою дозволило знизити частоту загрози переривання вагітності з 43,3 до

20,0 %; невиношування вагітності – з 13,3 до 6,7 %; передчасних пологів – з 20,0 до 10,0 %; прееклампсії – з 63,3 до 40,0 %; плацентарної дисфункції – з 26,7 до 6,7 %; затримки розвитку плода – з 20,0 до 3,3 %; анемії вагітних – з 36,7 до 16,7 %; аномалій пологової діяльності – з 30,0 до 10,0 %; абдомінального розродження – з 40,0 до 20,0 %; асфіксії новонароджених – з 43,3 до 33,3 % відповідно. При оцінці впливу удосконаленого нами алгоритму на стан гомеостазу встановлено зниження ступеня (з 80,2±4,9 до 73,3±5,3 %/хв.; $p<0,05$) та швидкості агрегації тромбоцитів (з 89,2±3,7 до 84,6±4,6 %/хв.; $p<0,05$); рівня Д-димерів (з 427,8±42,7 до 308,2±30,2 нг/мл; $p<0,05$); антитіл до р2-глікопротеїну (з 37,5±3,8 до 10,2±1,0 Од/мл; $p<0,05$) та до аннексину (з 3,7±0,4 до 2,8±0,3 Од/мл; $p<0,05$), що корелює із зниженням частоти гестаційних ускладнень.

Для діагностики антифосфоліпідного синдрому у жінок із високим ризиком невиношування та ретрохоріальних гематом необхідно, у першу чергу, визначати рівень антитіл до р2-глікопротеїну та тромбіну, а у другу чергу – антифосфоліпідні антитіла; антитіла до вовчакового антикоагулянта та до аннексину. З метою зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою необхідно використовувати диференційований підхід до використання протитромботичної терапії.

З метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів під час вагітності необхідно визначати ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів; рівень Д-димерів та антитіл до р2-глікопротеїну та до аннексину.

Ключові слова: невиношування, перинатальна патологія, антифосфоліпідний синдром, ретрохоріальна гематома.

SUMMARY

Tomnyuk O.M. Prophylaxis of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology for women with antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted decline of frequency of unmaturing and perinatal pathology for women with a antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma on the basis of study of clinical-and-instrumental and laboratory researches, and also improvement of algorithm of treatment-and-prophilactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to find out for pregnant with a antiphospholipide syndrome frequency and structure of exposure of different antibodies and their combination; to study influence of retrochorial haematoma for women with a antiphospholipide syndrome on the clinical flow of pregnancy, births and perinatal consequences of delivery; to set cross-correlation intercommunications between different laboratory indexes for women with retrochorial haematomas and antiphospholipide syndrome; to perfect and estimate clinical efficiency of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophilactic measures for women with a antiphospholipid syndrome and retrochorial haematoma; to estimate influence of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophilactic measures improved by us for women with a anti-phospholipide syndrome and retrochorial haematoma on the state of system hemostasis and cellular immunity. A research object is unmaturing

of pregnancy, perinatal pathology. Article of research of course pregnancy and births. Research methods – clinical, sonograpphic, cardiotocographical, dopplerometrical, morphological and statistical. The new aspects of pathogeny of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology are set for women with a antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma, consisting in the high level of antibodies to p2-glycoprotein, annexin and thrombin, and also in the increase of degree and speed of aggregating of thrombocytes and level of D-dimer. It is rotined that a presence of retrochorial haematoma women with a antiphospholipide syndrome have the substantial factor of risk of unmaturing of pregnancy, violations of the functional state of fetoplacental complex with the origin of placenta disfunction and delay of fetation. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophilactic measures for women with antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma by the first abortion in anamnesis on the basis of the use of the directed medicinal correction. Clinical-anamnestical features are studied for women with a antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma. Influence of retrochorial haematoma is rotined for women with a antiphospholipide syndrome on the clinical flow of pregnancy, births and perinatal consequences of delivery. The most informing markers are presented system to hemostasis and cellular immunity with the purpose of control after efficiency of treatment-and-prophilactic measures in the different trimesters of pregnancy. Improved and inculcated algorithm of diagnostic and treatment-and-prophilactic measures for women with a antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma in relation to the decline of frequency of unmaturing and perinatal pathology. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2016 to 2020 An author is conduct a clinical-

laboratory and functional inspection 100 women of genesial age, from which 60 were with a antiphospholipid syndrome, gettings different diagnostic and treatment-and-prophilactic measures. 30 the pregnant and 20 unpregnant women was made control group. A fence and preparation of biological material is independently done. An author all sections of dissertation are written with, conclusions are formulated, the algorithm of treatment-and-prophilactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts introductions which touch scientific and practical novelty. The substantive provisions of work were given a report and came into question on the scientific conferences of Shupyk National medical academy of postdegree education of MH of Ukraine (Kyiv, 2017-2020); on a scientific-practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» (Kyiv, 2017 May 25); on a scientific-practical seminar with international participation «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» (Kyiv, 2017 November 21). On the topic of candidate's dissertation the 8 advanced studies from which 6 are published are the articles in scientific editions, 2 theses – in materials of conferences.

The results of the conducted researches testify that for pregnant with a antiphospholipide syndrome more frequent antibodies appear to p2-glycoprotein (73,3 %) and to the thrombin (33,3 %) by comparison to antiphospholipidи antibodies (23,3 %), to the lupus anticoagulant (16,7 %) and to annexin (16,7 %). Combination of 2 laboratory criteria found out in 30,0 % cases and 3 – in 16,7 % supervisions. Antifosfolipide syndrome I it was a category in 43,3 % women and II – in 56,7 % accordingly. The presence of retrochorial haematoma for women with

antiphospholipide syndrome results in high-frequency of threat of breaking to pregnancy (43,3 %); to unmaturing of pregnancy (13,3 %); premature births (20,0 %); preeclampsia (63,3 %); to placenta disfunction (26,7 %); to the delay of fetation (20,0 %); anaemias of pregnant (36,7 %); anomalies of childbirth (30,0 %); caesarian sections (40,0 %) and asphyxia of new-born (43,3 %). At the study of cross-correlation connections between laboratory indexes for women with retrochorial haematomas and antiphospholipide syndrome, it was set that the index of relative content of regulator T-cell was negatively related to the parameters of measure (R=-0,36), and speeds of aggregating of thrombocytes (R=-0,39), and also with the indexes of maintenance of antibodies are antiphospholipid antibodies (R=-0,44), antibodies to p2-glycoprotein (R=-0,41), AT to prothrombine (R=-0,38). Less expressed, but also negative were values of coefficients of correlation of Spirmen for the indexes of absolute amount of Treg in peripheral blood and by the levels of antiphospholipid antibodies (R=0,38), annexin (R=-0,25) and prothrombine (R=-0,38). The indexes of absolute maintenance of V- of lymphocytes (CD 19+) were positively related to the measure (R=0,26), speed of aggregating of thrombocytes (R=0,38), degree of aggregating of thrombocytes (R=0,37), and relative level of this subpopulation of cages – with the levels of antiphospholipid antibodies (R=0,41), antibodies to p2-glycoprotein (R=0,37). The use of the algorithm of conduct of women improved by us with a antiphospholipide syndrome and retrochorial haematoma allows to reduce frequency of threat of breaking to pregnancy from 43,3 to 20,0 %; unmaturing of pregnancy – from 13,3 to 6,7 %; premature births – from 20,0 to 10,0 %; preeclampsia– from 63,3 to 40,0 %; placenta disfunction – from 26,7 to 6,7 %; delays of fetation – from 20,0 to 3,3 %; anaemias of pregnant – from 36,7 to 16,7 %; anomalies of childbirth – from 30,0 to 10,0 %; abdominal delivery – from

40,0 to 20,0 %; asphyxias of new-born – from 43,3 to 33,3 % accordingly. At the estimation of influence of the algorithm improved by us on the state of homoeostasis the decline of degree (from 80,2±4,9 to 73,3±5,3 %/minute; p<0,05) and speed of aggregating of thrombocytes is set (from 89,2±3,7 to 84,6±4,6 %/minute ; p<0,05); level of D-dimer (from 427,8±42,7 to 308,2±30,2 ng/ml; p<0,05); antibodies to p2-glycoprotein (from 37,5±3,8 to 10,2±1,0 Ed/ml; p<0,05) and to annexin (from 3,7±0,4 to 2,8±0,3 Ed/ml; p<0,05), that correlates with the decline of frequency of gestational complications. For diagnostics of anti-phospholipide syndrome for women it is necessary with the high risk of unmaturing and retrochorial haematomas, above all things, to determine the level of antibodies to p2-glycoprotein and thrombin, and in the second turn – antiphospholipid antibodies; antibodies to the lupus anticoagulant and to annnexin. With the purpose of decline of frequency of gestational complications for women with a antiphospholipid syndrome and retro-chorial haematoma it is necessary except for traditional antithrombotic therapy (antiplatelet agents, anticoagulants, preparations of magnesium, preparations of folacin in medical doses) additionally to use. With the purpose of control after efficiency of treatment-and-prophilactic measures during pregnancy it is necessary to determine a degree and speed of aggregating of hrombocytes; level of D-dimer and antibodies to p2-glycoprotein and to annexin.

Keywords: unmaturing, perinatal pathology, antiphospholipid syndrome, retrochorial haematoma.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Томнюк ОМ. Вплив плацентації на перинатальні наслідки розродження. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені

П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 1):84-90.

2. Томнюк ОМ. Аномальне розташування плаценти як чинник ризику ретрохоріальних гематом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 2):51-7.

3. Томнюк ОН. Профилактика невынашивания беременности у женщин с патологией эндометрия и ретрохориальными гематомами. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(ч. 3):70-5.

4. Томнюк ОМ. Вплив аномального розташування плацент та ретрохоріальних гематом на морфологічні особливості. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 1):77-83.

5. Томнюк ОМ. Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;3:36-9.

6. Tomniuk O. Features of laboratory markers in pregnant women with antiphospholipid syndrome and retrochorial hematoma. EUREKA: Health Sciences Number. 2021;4:12-9.

7. Томнюк ОМ. Вплив міграції плацентації на виношування вагітності. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м. Київ). 2017;28(ч. 1):231-2.

8. Томнюк ОМ. Особливості аномального розташування плаценти у жінок з ретрохоріальними гематоми. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (21 листопада 2017 року, м. Київ). 2017;28(ч. 2):158.