

ДУ "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ
АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

САВКА ТАРАС РОМАНОВИЧ

УДК 618.3:616.1:616.15-008.1-08-039.71:615.273.53

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ У ВАГІТНИХ ІЗ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (м.Київ).

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України
Медведь Володимир Ісаакович, Державна установа “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України” (м. Київ), завідувач відділення внутрішньої патології вагітних.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України
Камінський В’ячеслав Володимирович, Національний університет охорони здоров’я України імені П.Л.Шупика МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології.

доктор медичних наук, професор, **Венцківська Ірина Борисівна**, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувачка кафедри акушерства та гінекології №1.

Захист дисертації відбудеться « 11 » травня 2021 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальностями “Педіатрія”, “Акушерство і гінекологія” при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул. Майбороди,8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул.Майбороди,8).

Автореферат розісланий “ 09 ” квітня 2021 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**



Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) під час вагітності належить до провідних причин материнської смертності в розвинених країнах і становить в середньому понад 10% (А.Н. James, 2009).

Особливої гостроти ця проблема набуває у жінок репродуктивного віку. Ризик тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у вагітних в 5 разів вищий, ніж у загальній популяції одного віку. Збільшення ризику ВТЕ під час вагітності обумовлено фізіологічним підвищенням згортання крові та венозним стазом, а також пошкодженням ендотелію судин за наявності ускладненого перебігу вагітності (Кокрановское руководство: беременность и роды, 2010). Післяпологовий період є найнебезпечнішим з точки зору розвитку асоційованих з вагітністю та пологами тромбозів, ризик яких досягає в середньому 2% . При проведенні кесаревого розтину частота ВТЕ, за різними оцінками, сягає 18 випадків на 1000 операцій (RCOG Green-top Guidelines, 2015).

Проспективні нерандомізовані дослідження показали, що в жінок з факторами ризику ВТЕ, які не отримують антикоагулянтну профілактику (АКП), частота рецидивів ВТЕ під час вагітності варіює від 2,4 до 12,2% порівняно з 0-4% у популяції пацієнток, які отримують антикоагулянтну терапію (Кокрановское руководство: беременность и роды, 2010).

Наявність серцево-судинної патології є одним із постійних факторів ризику щодо розвитку ТЕУ. Так, ймовірність розвитку ВТЕ в популяції зростає втричі при наявності серцевої недостатності, а у понад 15% пацієнтів із серцевою недостатністю, при відсутності медикаментозної тромбопрофілактики, розвиваються ВТЕ (ASH Venous Thromboembolism Guidelines, 2020).

Частота розвитку тромбоемболії легеневої артерії серед вагітних та породіль із захворюваннями серцево-судинної системи є вкрай високою (43,4 випадки на 10 000 пологів) і поступається лише групі жінок, у яких уже виникали ВТЕ під час даної вагітності (56,9 випадків на 10 000 пологів) (ESVS Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis, 2021).

Незважаючи на те, що материнську смертність в результаті ВТЕ можна запобігти, і розроблені досить докладні протоколи профілактики тромбоемболій, рекомендації різних терапевтичних та хірургічних професійних співтовариств в цій області можуть значно відрізнятись. Крім того, не існує так багато клінічних досліджень, дані яких можна було б використовувати для обґрунтування тромбопрофілактики при вагітності.

Однією з провідних проблем при проведенні тромбопрофілактики є вторинні, побічні ефекти. Згідно до сучасних досліджень (Е.А. Nutescu Е.А. et al 2016, С. Voer et al. 2017) розвиток даних ускладнень, в більшості випадків, є неминучим, однак повинні піддаватись корекції. Частота розвитку побічних ефектів від проведення АКП у вагітних залишається дискутабельною і часто залежить від наявності коморбідних станів та соціально-економічних особливостей.

Останні міжнародні настанови розширюють покази до призначення антикоагулянтної профілактики, а в ряді випадків збільшують і її тривалість. Водночас, варто зауважити, що збільшення призначень медикаментозної

тромбопрофілактики потребує впровадження ретельних методів контролю та розробку нових диференційних підходів, щодо її призначення та раннього виявлення розвитку побічних ефектів від даної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження, результати яких наведено в дисертації, є фрагментами комплексної НДР “Вивчити акушерські та перинатальні наслідки антикоагулянтної профілактики венозного тромбоемболізму та розробити способи їх корекції у вагітних з екстрагенітальною патологією” (№ державної реєстрації 01.17.U004540) виконаної відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Мета дослідження: Підвищити ефективність та материнську безпечність тривалої антикоагулянтної тромбопрофілактики при захворюваннях серцево-судинної системи у вагітних на підставі вивчення проявів та механізмів можливих негативних дій антикоагулянтів на організм матері, розробки диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів.

Задачі дослідження

1. Дослідити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок із захворюваннями серцево-судинної системи (ЗССС), яким проводилась антикоагулянтна тромбопрофілактика з урахуванням виду та дози препарату.

2. Вивчити особливості змін в системі гемостазу у пацієнток із ЗССС на тлі антикоагулянтної профілактики.

3. Дати комплексну оцінку стану кісткової тканини у пацієнток із ЗССС, які тривало отримують антикоагулянтну тромбопрофілактику.

4. Визначити стан венозного кровотоку у жінок із ЗССС на основі результатів дуплексного сканування вен нижніх кінцівок.

5. Вивчити частоту та характер побічних ефектів від антикоагулянтів у вагітних із ЗССС. Встановити фактори ризику виникнення побічних ефектів у даній категорії пацієнтів.

6. Розробити диференційовані алгоритми діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на своєчасне виявлення та корекцію ускладнень вагітності, післяпологового періоду та побічних ефектів антикоагулянтів при ЗССС у жінок на тлі тривалої профілактики венозного тромбоемболізму.

Об'єкт дослідження: вагітність та післяпологовий період у пацієнток із захворюваннями серцево-судинної системи та ризиком венозного тромбоемболізму.

Предмет дослідження: особливості перебігу вагітності та післяпологового періоду в жінок із ЗССС та ризиком ВТЕ, побічні ефекти антикоагулянтів, стан системи гемостазу, доплерометричні показники венозного кровотоку нижніх кінцівок, маркери остеопенії, показники ультразвукової денситометрії.

Методи дослідження: клініко-статистичний аналіз, ультразвукове дослідження, доплерометрія, імуноферментний аналіз та біохімічні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено існуючі наукові дані щодо особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок

із захворюваннями серцево-судинної системи, які тривало отримують антикоагулянтну тромбопрофілактику. Диференційовано проведено комплексна оцінка системи гемостазу, стану метаболізму кісткової тканини та венозного кровотоку у венах нижніх кінцівок в пацієток з кардіальною патологією на тлі тривалої тромбопрофілактики.

Розширено існуючі наукові дані, щодо механізмів розвитку побічних ефектів антикоагулянтної тромбопрофілактики під час вагітності. Порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів та поступове зменшення їх кількості, у пацієток із кардіальною патологією, свідчать про декомпенсацію пристосувальних механізмів первинного гемостазу, яка в подальшому реалізується шляхом розвитку акушерських ускладнень. Водночас виявлено суттєві зміни в показниках активності ендогенних антикоагулянтів, у порівнянні зі здоровими жінками. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями активності ендогенних антикоагулянтів та розвитком побічних ефектів залежно від типу проведеної антикоагулянтної тромбопрофілактики: зниження активності протеїнів С та S, при варфаринотерапії та зниження активності антитромбіну III при гепаринотерапії.

Отримано нові наукові дані щодо стану кісткової тканин у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи при тривалій антикоагулянтній тромбопрофілактиці: виявлено суттєве зниження рівня кальцитоніну, яке корелює із проявами остеопенічного синдрому. Досліджено механізми розвитку остеопенії, в даній категорії пацієток, який полягає у дисбалансі між процесами остесинтезу та остеорезорбції: зниження рівня остеокальцину на фоні зростання рівня С-кінцевого телопептида колагену I-го типу.

Розширено існуючі наукові дані щодо стану кровотоку в венах нижніх кінцівок у пацієток із кардіальною патологією: встановлено прогресування морфологічної ремодулювання вен з наступним зниженням динамічних показників кровотоку.

Вперше запропоновано нові діагностичні критерії ефективності проведеної перехідної антикоагулянтної терапії (bridging therapy), що дозволяє зменшити тривалість даної терапії та частоту побічних ефектів.

Практичне значення отриманих результатів. Для практики охорони здоров'я запропоновані діагностичні критерії раннього виявлення побічних ефектів від проведення антикоагулянтної тромбопрофілактики; новий патогенетично обґрунтований спосіб медикаментозної корекції антикоагулянтної тромбопрофілактики.

Впровадження результатів дослідження. Запропонована схема медикаментозної корекції антикоагулянтної тромбопрофілактики та діагностичних алгоритмів виявлення побічних ефектів антикоагулянтів впроваджена в практику лікувальних закладів Харківської Тернопільської, Запорізької, Івано-Франківської, Хмельницької, Житомирської, та Рівненської областей. Матеріали дисертації включені до навчального процесу на кафедрах акушерства та гінекології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Запорізької медичної академії післядипломної освіти, Запорізького державного медичного університету,

Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта. Разом з науковим керівником обраний напрямок та тема дисертаційної роботи. Автором проведено інформаційно-патентний пошук, аналітичний огляду сучасної наукової літератури з проблем венозного тромбоемболізму та патології серцево-судинної системи під час вагітності, клінічно-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду при захворюваннях серцево-судинної системи; сформовані групи хворих; проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення; патогенетично обґрунтований та розроблений комплекс заходів для вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи, вивчено його ефективність; сформульовано основні положення та висновки дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference International: Trends in Science and Technology» (Warsaw, Poland, 2019), пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); III-му Національному конгресі з міжнародною участю «Планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я нації» (Київ, 2019); пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, зокрема 9 статей (з них 4 статті у вітчизняних наукових виданнях, 3 іноземні публікації, 2 статті у збірниках наукових праць), 1 патент на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 182 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями та 35 рисунками, які займають 14 сторінок. Список літератури містить 152 джерел і займає 15 сторінок. Додатки займають 2 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до поставлених мети і завдань на першому етапі дослідження було проведено обстеження 72 вагітних жінок із ЗССС, які отримували АКП (основна група) та 50 здорових вагітних з низьким ризиком розвитку ВТЕ (група контролю).

На другому етапі, на основі отриманих результатів дослідження було запропоновано комплексну коригуючу медикаментозну терапію, яку отримували пацієнтки із основної групи. Коригуюча терапія включала: антиагрегант – ацетилсаліцилову кислоту в дозі 150мг 1 раз на добу перорально, після прийому їжі, з 12 по 36 тижднів вагітності; комбінований препарат кальцію та вітаміну D₃ – кальцій-D₃ - по 1 жувальній таблетці (1250 мг кальцію карбонату та 10 мкг холекальциферолу) під час вечері, з 12 тижня вагітності до пологів;

двокомпонентний препарат з ангіопротекторною дією – бетаргін – по 1 саше (1000мг аргініну та 1000мг бетаїну) двічі на добу після їжі, з 12 тижня вагітності до пологів. Проводилось вивчення зміни показників гемостазіограми, метаболізму кісткової тканини та кровотоку у венах нижніх кінцівках у пацієток з основної групи та у жінок групи порівняння - 68 жінок із ЗССС, з помірним та високим ступенями ризику розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ), які були скеровані на дообстеження, лікування та підготовку до пологів в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» в терміні 34-38 тижнів вагітності, і відповідно отримували, до госпіталізації, лише стандартну АКП. Проведено аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у групах обстежуваних жінок.

У залежності від типу проведеної АКП, вагітних, було поділено на підгрупи. В основній групі (ОГ) було виділено підгрупу О1- 35 (48,6%) жінок, які отримували протягом дослідження АКП як антагоністами вітаміну К (АВК), так і низькомолекулярними гепаринами (НМГ), та підгрупу О2 – 37 (51,4%) жінок, які отримували АКП виключно НМГ.

У групі порівняння (ГП) було виділено підгрупу П1- 32 (47,1%) жінок, які отримували протягом дослідження АКП як АВК, так і НМГ, та підгрупу П2 – 32 (47,1%) пацієнтки, які отримували АКП виключно НМГ.

На третьому етапі дослідження встановлено основні закономірності формування побічних ефектів, від проведеної АКП, виявлено основні фактори їх розвитку. На основі отриманих даних запропоновано диференційовані алгоритми діагностики розвитку побічних ефектів від проведеної АКП.

Лабораторне обстеження гематологічних показників, крім загально клінічних аналізів, включало визначення агрегаційних властивостей тромбоцитів, дослідження концентрації в сироватці крові біохімічних показників, які характеризують антикоагулянтний потенціал.

Кількість тромбоцитів визначали при мікроскопії шляхом прямого підрахунку в камері Горяєва за допомогою фазовоконтрастної приставки. Для вивчення агрегаційної активності тромбоцитів був використаний фотометричний метод з графічною реєстрацією процесів (агрегограма). Агрегацію тромбоцитів реєстрували однопроменевим фотоелектроколориметром ФЕ-М і потенціометром КСП-4.

З метою оцінки антикоагулянтного потенціалу досліджували рівень ендогенних антикоагулянтів в плазмі крові: протеїн С, протеїн S та антитромбін III. Визначення функціональної активності рівня протеїну С та протеїну S було проведено експрес методом, який являє собою модифікацію стандартного методу визначення активованого часткового часткового тромбoplastинового часу з активатором ендогенних антикоагулянтів (отрутою щитомордника *Agkistrodon contortrix*). Визначення рівнів активності протеїну С, протеїну S та антитромбіну III проводилось коагулометричним методом за допомогою коагулометра Human Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH (Німеччина). В подальшому, з метою визначення адекватності дози варфарину при перехідній терапії було проведено визначення співвідношення ендогенних антикоагулянтів (СЕА).

Оцінка ефективності проведення антикоагулянтної тромбoproфілактики НМГ проводилась шляхом визначення рівня анти-Ха активності коагулометричним

методом за допомогою коагулометра Human Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH (Німеччина).

Оцінка щільності кісткової тканини проводилась ультразвуковим денситометром Sahara, Hologic Inc., (США).

Дослідження концентрації показників метаболізму кісткової тканини кальцитоніну (нг/мл), остеокальцину (нг/мл) та С-кінцевий телопептиду колагену І-го типу [β -cross-laps, b-СТх] (нг/мл) проводилось імуноферментним методом за допомогою хемілюмінісцентного аналізатора Architect i2000 SR, Abbott Laboratories (Австрія).

Допплерометрія вен нижніх кінцівок проводилась на апараті PHILIPS iE 33 (ATL,PH, Великобританія) з використанням лінійного датчика із спектральним аналізом.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася за допомогою пакету статистичних програм Statistica 6.0 та MS Excel 2013. Описова статистика включала обчислення вибіркового середнього (M), стандартного відхилення (SD), помилки середньої (SE), коефіцієнта варіації, медіани. Достовірність різниці пари вибірових середніх оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. У випадку множинних порівнянь пар середніх використовувався його аналог q-критерій Ньюмена-Кейлса. Для аналізу достовірності різниці якісних ознак в усіх випадках застосовувався χ^2 -критерій Пірсона і, у випадку таблиць 2x2 – точний критерій Фішера. В тексті дисертації статистичний опис в усіх випадках здійснювався за правилом $M \pm SD$.

Запропонований удосконалений комплекс диференційованих діагностичних заходів був спрямований на зниження частоти розвитку та інтенсивності проявів побічних ефектів (ПЕ) від проведеної АКП.

Жінкам з ОГ гематологічні дослідження проводили в 1-й день поступлення в стаціонар, на 10-й, 20-й день отримання модифікованої схеми АКП, в II триместрі (в 24-26 тижнів) в 36-38 тижнів гестації, перед пологами (38-40 тижнів); в післяпологовому періоді – на 1-шу, 3-тю та на 10-ту доби. В аналогічні часи періоди проводились дослідження і у жінок ГК, тоді як пацієнткам ГП дослідження проводилось лише в при госпіталізації в , 36-38 тижнів гестації, перед пологами (38-40 тижнів); в післяпологовому періоді – на 1-шу, 3-тю та на 10-ту доби.

Концентрація тромбоцитів, в першому триместрі, була достовірно нижчою у жінок ОГ: $(212 \pm 3,2) \times 10^9/\text{л}$ проти $(271,5 \pm 3,4) \times 10^9/\text{л}$ – в КГ. Таким чином можна зробити висновок, що під час вагітності у жінок із ЗССС спостерігаються інтенсивні адаптативні процеси судинно-тромбоцитарного гемостазу. В першому триместрі, на початку зміни АКП, спостерігається поступове зниження рівня тромбоцитів, яке утримується протягом перших 10-ти днів. Така тенденція спостерігається, як у жінок із високим ризиком розвитку ВТЕ, так і в пацієток з помірним ризиком, в ОГ. Використання НМГ, як антикоагулянтної профілактики під час вагітності окрім основного антитромботичного ефекту призводить також до більш виражених змін в судино-тромбоцитарній ланці гемостазу, що відображається в гіперкоагуляторному транзиторному зниженні концентрації тромбоцитів на 10-20 %. Так рівень тромбоцитів в підгрупі жінок, які перейшли з варфарина на НМГ в даний період становить (підгрупа О1) – $188,4 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$, тоді як в підгруп жінок, які отримували

виключно НМГ (підгрупа O2) – $191,1 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$ проти $264,7 \pm 3,3 \times 10^9/\text{мл}$ – в КГ. Через адаптативні механізми, у зв'язку з наявністю кардіальної патології, рівень тромбоцитів в ОГ був нижчий за аналогічний показник в ГК в середньому на 20-25%. Дана тенденція зберігається протягом усієї вагітності та в післяпологовому періоді.

Найбільш виражене зниження тромбоцитів відбувається в III триместрі, коли ефекти антикоагулянтів на тромбоцити потенціюються такими компенсаторними механізмами як гемодилуція та триммінг тромбоцитів в плаценті. В III триместрі концентрація тромбоцитів була достовірно нижча у жінок ГП: $164,4 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$ проти $173,7 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$ в ОГ, і була достовірно нижча (в середньому на 22%) за показники у жінок КГ - $205,7 \pm 3,1 \times 10^9/\text{л}$. В післяпологовому періоді – ефект антикоагулянтів потенціюється підвищенням споживанням тромбоцитів в плацентарній ділянці. Встановлено достовірно нижчу різницю концентрації тромбоцитів у пацієток із ЗССС, які отримують корекцію АКП в порівнянні із пацієтками ГП ($179,6 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ проти $195,3 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$). Порівнюючи отримані результати в післяпологовому періоді також виявлено різницю між показниками в ОГ та в ГП $179,6 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ проти $167 \pm 3,4 \times 10^9/\text{л}$. Тобто рівень тромбоцитів в ОГ, в середньому, на 14% був вищий за показники в ГП, що свідчать про ефективність проведеної медикаментозної корекції АКП. В усіх групах спостерігається поступове збільшення концентрації тромбоцитів на 10-у добу післяпологового періоду, показники у основній групі та у ГП суттєво не відрізняються ($181,5 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ та $180,3 \pm 3,1 \times 10^9/\text{л}$ відповідно), але залишаються нижчими за результати отримані в групі контролю ($201,7 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$).

Антикоагулянти та антиагрегантні препарати сприяють більш вираженому зниженню концентрації тромбоцитів. Серед обстежених жінок, які під час вагітності приймали антикоагулянти у 18,6% (26 випадків) було встановлено тромбоцитопенію: у 12 (16,7 %) пацієток ОГ та у 14 (20,6%) ГП в III триместрі виявлено концентрацію тромбоцитів нижче за $150 \times 10^9/\text{л}$. Серед вагітних КГ аналогічний показник становив 8%.

При ретельному аналізі рівнів тромбоцитів серед даних вагітних, встановлено наступні закономірності. Інтенсивність розвитку тромбоцитопенії була більш вираженою у пацієток із ГП: в жінок ОГ лише у однієї (1,4%) рівень тромбоцитопенії був нижчим за $120 \times 10^9/\text{л}$. Тоді як в ГП в половині всіх випадків тромбоцитопеній рівень тромбоцитів становив менше $120 \times 10^9/\text{л}$, з них у 2 (2,9 %) $< 80 \times 10^9/\text{л}$, що обумовило тимчасову відміну антикоагулянтної профілактики в даних пацієток, а отже збільшило ризик розвитку рикошетних тромбозів.

Тромбоцитопенія під час вагітності є досить частим явищем, при цьому в понад 80 % даний стан є гестаційно обумовленим станом, який не потребує корекції (M. A. Gowthami, 2017; Z. Liederman, et al., 2019). Водночас одним із найнебезпечнішим явищем, при терапії антикоагулянтами пацієнтів із серцево-судинною патологією є розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії імунного генезу (H. Watson et al., 2012; M. Farm et al., 2017). Враховуючи високу частоту розвитку тромбоцитопенії під час вагітності та вагоме клінічне значення гепарин-індукованої тромбоцитопенії було розроблено диференційно-діагностичний

алгоритм діагностики імунного генезу розвитку тромбоцитопенії.

Для досягнення ефективної антиагрегантної дії у жінок з ОГ дозу аспірину було збільшено до 150 мг на добу. Оцінюючи антиагрегантний ефект, від проведеної корекції, через дві доби, було встановлено оптимальні показники агрегограм, що відображались у повному пригніченні другої хвилі агрегації. Досліджуючи вплив даної дози аспірину на рівень тромбоцитів через 7 днів (10 день дослідження), була встановлена наступна динаміка: $188,4 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ проти $179,7 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$ - зниження не досягало 5%. Отримані результати свідчили про безпечність проведеної ескалації дози аспірину на рівень тромбоцитів.

Проведення визначення агрегаційних властивостей тромбоцитів у вагітних в ГП, при госпіталізації в акушерські клініки (36 тижнів) дозволило виявити у 15 (22%) пацієнток резистентну реакцією на аспірин, в ОГ показники агрегограм залишились оптимальними. Отже проведення аспіринопрофілактики у кожної 5-ої жінки з ГП не мало ефекту.

Дослідження рівня ЕАК у вагітних ОГ та у ГП в III триместрі дозволило оцінити ефективність запропонованої корекції антикоагулянтної профілактики. При порівнянні отриманих результатів встановлено позитивний ефект від запропонованої терапії – середній рівень АТШ був на 14,2% вищий у ОГ і наближався до показників в ГК ($56,3 \pm 1,2$ проти $47,6 \pm 1,3$ в групі порівняння та $57,4 \pm 1,5$ в групі контролю), рівень рС в ОГ був на 12,2% вищим за середні показники в ГП ($67,5 \pm 1,3$ проти $53,8 \pm 1,5$) і фактично не відрізнялись від результатів отриманих в ГК ($68,1 \pm 1,5$). Подібні результати отримано і щодо рS: $65,3 \pm 1,6$ в ОГ проти $56,9 \pm 1,7$ в ГП і $67,9 \pm 1,5$ - в КГ.

При співставленні даних щодо клінічного перебігу вагітності і результатів лабораторних досліджень встановлено, що у вагітних із діагностованими шкірними реакціями та кровотечами малої інтенсивності (носові кровотечі та кровотечі з ясен) рівень ЕАК був достовірно нижчий ніж у інших пацієнтів із ЗССС. Отримані дані узгоджуються із дослідженнями (А.Д. Макацарія 2016, С. Voer et al. 2016), згідно до яких основний патогенічний механізм розвитку даних ускладнень є локальне зниження рС та рS. Отже проведення заходів спрямованих на корекцію рівня ЕАК є одним з напрямків профілактики розвитку ускладнень від проведеної АКП.

Визначення рівня анти-Ха-активності гепарину в II триместрі дозволило оцінити ефективність гепаринопрофілактики та її повноти при проведенні перехідної терапії. Так досягнення цільових значень анти-Ха-активності в підгрупі O1, при переході з варфарину на НМГ, при використанні середніх профілактичних доз, відбулось на через $3,2 \pm 0,4$ доби, а при профілактичних дозах – через $4,5 \pm 0,3$ доби. Враховуючи наявність середньої різниці майже в добу, більш доцільним є використання профілактичних (малих профілактичних) доз НМГ при бріджит-терапії в першому триместрі, оскільки використання даного дозування є достатнім для ефективної антикоагуляції і дає можливість зменшити ризик розвитку побічних ефектів від антикоагулянтів.

З метою оцінки ефективності визначення ендогенних антикоагулянтів та анти-Ха-активності гепарину проводилось порівняння отриманих результатів дослідження з результатами дослідження рівня МНВ та ПТІ (рисунок 1). Кінцевою

точкою дослідження вважався термін на якому досягалась достатня антикоагуляція при проведенні перехідної терапії під час вагітності (в I-му, II-му та III триместрах) та в післяпологовому періоді у жінок, які входили до підгрупи O1. Аналізуючи отримані дані встановлено, що при перехідній терапії з варфарину на НМГ в I триместрі отримання цільових результатів відбулось наступним чином: анти-Ха-активність на $3,7 \pm 0,2$ добу; НС – на $4,5 \pm 0,3$; МНВ – на $5,4 \pm 0,2$; ПТІ – на $5,8 \pm 0,2$. При аналізі результатів в II триместрі, при переході з НМГ на варфарин встановлено такі терміни настання оптимальної антикоагуляції анти-Ха- активність на $4,9 \pm 0,3$ добу; НС – на $2,9 \pm 0,2$; МНВ – на $4,4 \pm 0,2$; ПТІ – на $4,7 \pm 0,2$. Дані отримані в III триместрі, при переході з варфарину на НМГ були наступні: анти-Ха- активність на $3,4 \pm 0,2$ добу; НС – на $4,2 \pm 0,2$; МНВ – на $5,8 \pm 0,2$; ПТІ – на $7,3 \pm 0,3$. При визначенні рівня ефективності антикоагуляції в післяпологовому періоді було встановлено такі терміни: анти-Ха- активність на $5,2 \pm 0,2$ добу; НС – на $3,2 \pm 0,2$; МНВ – на $6,4 \pm 0,3$; ПТІ – на $7,8 \pm 0,2$. Таким чином, можна зробити наступні висновки: використання визначення рівня активності ендогенних антикоагулянтів є найбільш ефективним та швидким методом при проведенні перехідної терапії з гепаринів на варфарин; тоді, як визначення рівня анти-Ха-активності гепаринів є найбільш ефективним та швидким методом для досягнення ефективною антикоагуляції, при проведенні перехідної терапії з АВК на НМГ. При порівнянні терміну досягнення адекватних рівнів анти-Ха-активності між підгрупами, в III триместрі, було виявлено наступні закономірності: час настання адекватної антикоагуляції в підгрупі O1 становив $3,8 \pm 0,2$ доби проти $3,2 \pm 0,2$ в підгрупі O2, в підгрупі П1 – $4,6 \pm 0,3$ проти $3,8 \pm 0,2$ у підгрупі П2. Отже можна, заключити, що досягнення цільових рівнів анти-Ха-активності у пацієнтів, які отримують виключно гепаринотерапію настає швидше, в середньому на 0,6 доби. Встановлення швидшого цільового рівня анти-Ха-активності в основній групі пояснюється більш високими показниками рівня антитромбіну III, який є основним кофактором гепаринів; та свідчить про ефективність запропонованої медикаментозної корекції.

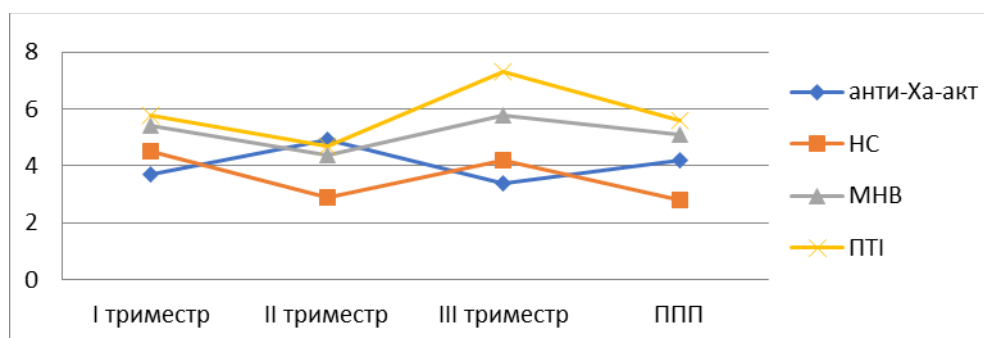


Рис.1. Термін досягнення ефективної антикоагуляції при проведенні перехідної терапії у обстежених жінок

Як, уже зазначалось, серед обстежених жінок у 12 (16,7 %) пацієток ОГ та у 14 (20,6%) групи порівняння в III триместрі виявлено концентрацію тромбоцитів нижче за $150 \times 10^9/\text{л}$. Серед вагітних контрольної групи аналогічний показник становив 8% (4 вагітних).

При ретельному аналізі рівнів тромбоцитів серед даних вагітних, встановлено наступні закономірності. Інтенсивність розвитку тромбоцитопенії була більш

вираженою у пацієток із ГП. В жінок ОГ лише у однієї (1,4%) рівень тромбоцитопенії був нижчим за $120 \times 10^9/\text{л}$, тоді як в ГП в половині всіх випадків тромбоцитопеній рівень тромбоцитів становив менше $120 \times 10^9/\text{л}$, з них у 2 (2,9 %) $< 80 \times 10^9/\text{л}$. Показом до відміни АКП при розвитку тромбоцитопенії є встановлення імунного генезу розвитку даного стану. В разі відсутності імунного генезу тромбоцитопенії, її розвиток вважається транзиторним гіперкоагуляторним станом, який виник компенсаторно, у відповідь на дію антикоагулянтів, і самостійно усувається протягом 10-14 днів. Основні патогенетичні механізми розвитку гепарин-індукованої імунної тромбоцитопенії (ГІТ II типу): антитіл-опосередковане руйнування тромбоцитів (зниження рівня тромбоцитів на $\leq 30-40\%$ через 5-6 днів після першого введення гепаринів); важкий дефіцит ЕАК та поява атипосих тромбозів (артеріальних та венозних) на фоні терапії гепаринами (А. Greinacher 2017, А.Д. Макацарія, 2018). Враховуючи патогенетичні механізми розвитку даного стану було запропоновано диференційно-діагностичний алгоритм (рисунок 2), з метою виключення імунного генезу розвитку тромбоцитопенії.

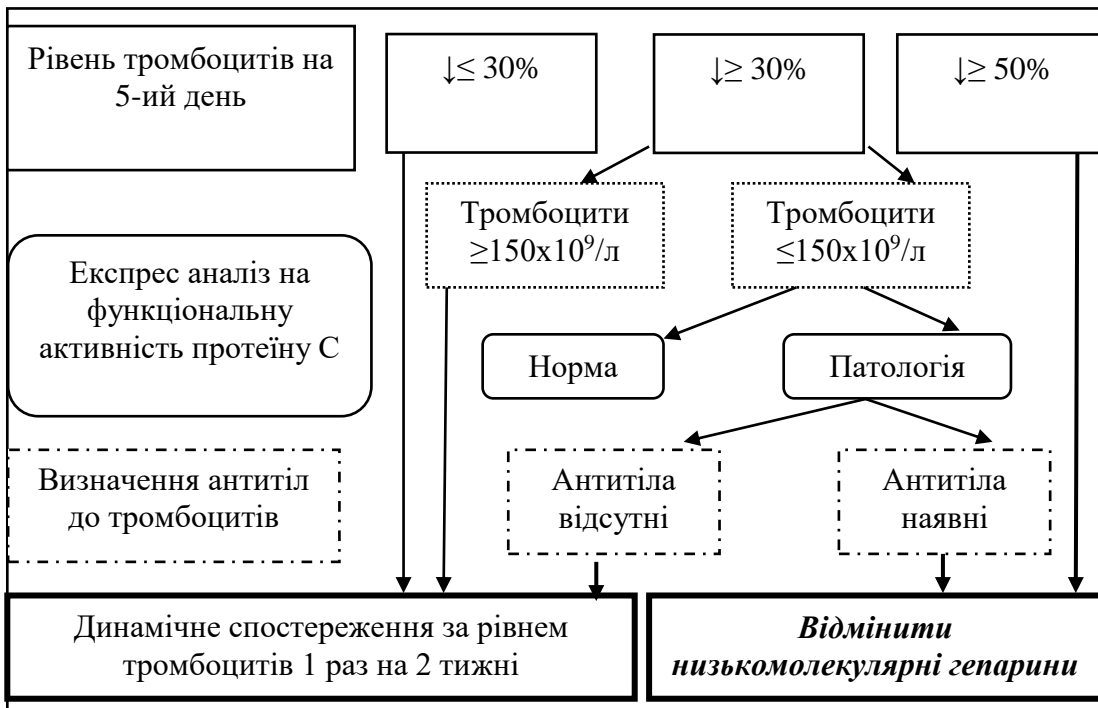


Рис.2. Алгоритм відміни НМГ при підозрі на гепарин-індуковану тромбоцитопенію

Даний алгоритм було реалізовано в 3 етапи: 1) Формування цільової групи - включено 57 пацієток (40,7%) із ЗССС у яких рівень тромбоцитів знизився на 30% і більше протягом останніх 4 тижнів; 2) З цільової групи виключено 31 пацієтку, оскільки рівень тромбоцитів у них становив понад $150 \times 10^9/\text{л}$. Таким чином дослідження на ймовірність розвитку ГІТ II проведено у 26 (18,6%) вагітних; 3) Даним пацієткам проведено скринінговий тест оцінки функціональної активності, з послідуочим визначенням НС, визначення активності ендогенних антикоагулянтів. У обстежених пацієток в жодному випадку не було діагностовано критичного зниження рівня ендогенних антикоагулянтів, а показник НС був в межах норми, що дає можливість виключити підозру на ГІТ II типу.

Таким чином пацієткам із ЗССС, у яких було виявлено транзиторну

тромбоцитопенію, прийом антикоагулянтів не був відмінений.

При проведенні порівняння результатів денситометрії, у жінок ОГ та КГ в динаміці (в III триместрі) не було виявлено достовірної різниці між отриманими результатами. Дане явище обумовлено довготривалістю реалізації процесів ремодуляції в кістковій тканині. У відповідності до рекомендацій Міжнародної асоціації остеопорозу денситометрія використовується, як скринінговий метод для жінок репродуктивного віку, однак оцінка ефективності корекції стану кісткової тканини за рахунок даної сонографії можлива лише через 10-12 місяців (IOF, Recommendations 2018). Порівнюючи результати денситометрії, у жінок ОГ та КГ в динаміці (в III триместрі) не було виявлено достовірної різниці між отриманими результатами. Дане явище обумовлено довготривалістю реалізації процесів ремодуляції в кістковій тканині. У відповідності до рекомендацій Міжнародної асоціації остеопорозу денситометрія використовується, як скринінговий метод для жінок репродуктивного віку, однак оцінка ефективності корекції стану кісткової тканини за рахунок даної сонографії можлива лише через 10-12 місяців (IOF, Recommendations 2018).

При аналізі клінічного перебігу вагітностей, було встановлено прямий кореляційний зв'язок між клінічними проявами остеопенічного синдрому та рівнем кальцитоніну. Найбільш частими клінічними проявами остеопенічного синдрому були міалгія та симфізіопатія. Частота розвитку остеопенічного синдрому в II триместрі серед жінок із ОГ була наступною: у 19 (27,1%) – міалгія 9 (12,5%) пацієнток із симфізіопатією. Серед пацієнток, у яких було виявлено денситометричні ознаки остеопорозу, та у пацієнток із дефіцитом кальцитоніну було встановлено поєднання міалгії з іншими симптомами остеопатичного синдрому. Даний факт дає можливість зробити висновок, що наявність міалгії у вагітних можна розглядати, як ранню ознаку розвитку остеопатії.

Оцінюючи вплив проведеної корекції терапії на рівень кальцитоніну в плазмі крові у жінок із ЗССС, які отримували АКП, ми спостерігали достовірне зростання рівня кальцитоніну в III триместрі на 9,4% (з $28,7 \pm 0,3$ нг/мл до $31,4 \pm 0,2$ нг/мл) і наближались до показників у ГК ($34,1 \pm 0,3$ нг/мл), тоді як середній рівень кальцитоніну в ГП був субоптимальним і фактично досягав дефіцитних значень – $26,3 \pm 0,2$ нг/мл) (рисунок 3). Запропонована нами корекція терапії мала позитивний вплив на клінічний перебіг остеопенічного синдрому серед жінок ОГ. Так частота розвитку міалгії знизилась на 36,8% (з 19 до 12 випадків), а прояви симфізіопатії купійовано у 5 пацієнток, що дало можливість знизити частоту даного симптому на 44,4% – з 9 до 4 випадків. В ГП у 11 (7,5%) пацієнток діагностовано симфізіопатію, у 18 (12,3%) – міалгію (рисунок 4).

Аналіз маркерів метаболізму кісткової тканини в III триместрі виявив підвищення активності резорбтивних процесів на фоні інтенсивного остеосинтезу. Дані зміни носили клінічно значущий характер, і піддавалися корекції. Це узгоджується з даними інших дослідників (O. Johnell, P. Hertzman, 2016; В.В. Поворознюк, 2018), про пряму залежність ступеня остеопенії від рівнів Ок і b-СТх. Нами проведено оцінку маркерів метаболізму остеокитів у вагітних досліджуваних груп після проведеного лікування. Середній вміст b-СТх знизився в 1,6 разів в ОГ і

склав $0,87 \pm 0,12$ нл/мл в ОГ, тоді як показники в у ГП він становив $1,41 \pm 0,14$ нл/мл. В ГК рівень даного маркера остеорезорбції становив $0,82 \pm 0,14$ нл/мл. При проведенні оцінки впливу корекційної терапії на рівень Ок в плазмі крові у жінок із ЗССС, які отримували корекцію АКП (ОГ), ми спостерігали достовірне зростання рівня даного показника на 23,1%, порівняно з вихідними даними ($34,8 \pm 0,43$ нг/мл). Вміст Ок в плазмі крові жінок, що отримували традиційне лікування антикоагулянтами (ГП), залишився фактично без змін - $28,1 \pm 0,42$ нг/мл. Рівень Ок в ГК становив $36,7 \pm 0,38$ нг/мл. Зниження рівня b-СТх на 58,2% та збільшення Ок в плазмі крові на 23,1% в ОГ свідчить про позитивний стабілізуючий вплив запропонованої нами комплексної терапії на метаболічні процеси в кістковій тканині.

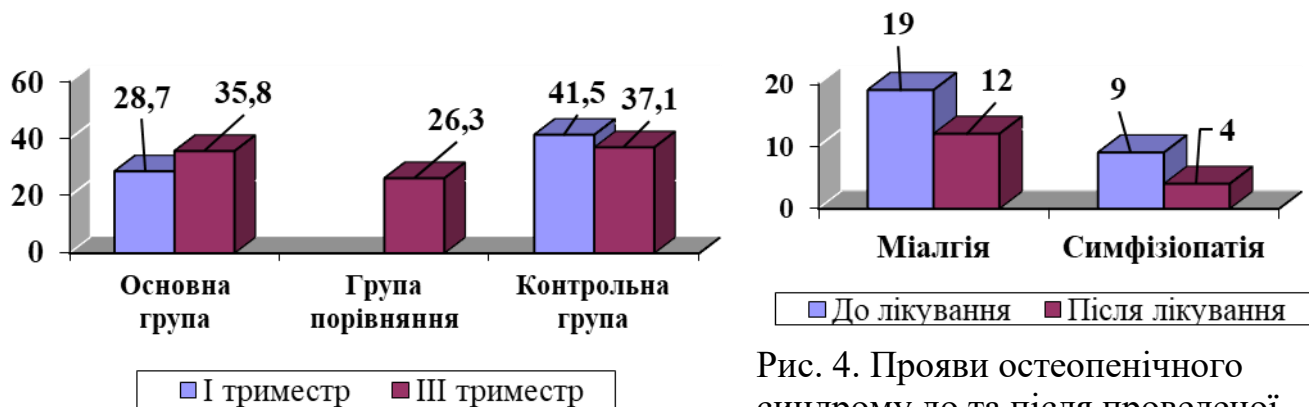


Рис. 3. Середній рівень кальцитоніну у групах обстежених жінок в динаміці, нг/мл

Рис. 4. Прояви остеопенічного синдрому до та після проведеної корекції терапії у обстежуваних жінок, абс.ч.

За даними сучасних настанов міжнародних професійних товариств ймовірність розвитку ВТЕ при наявності варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (ВХВНК) зростає на 8,6-12,4% (ASH, 2020; ESVS, 2021). Наявність ВХВНК було діагностовано у 21 (29,2 %) пацієток основної групи та в 19 (27,9 %) вагітних з групи порівняння; в групі контролю жінок з даною патологією не було виявлено.

При ультразвуковому обстеженні стану стегнових та підшкірних вен, у вагітних із ЗССС в першому триместрі виявлено зміни в морфологічних показниках, які свідчать про компенсований стан вен (ДПП та ППП знаходяться на ранніх стадіях модифікації - розширення чи збільшення площі), в подальшому, з прогресуванням вагітності, через наявність таких адаптативних механізмів в III триместрі, як стаз та транзиторна гіперкоагуляція, морфологічні механізми адаптації вен субкомпенсують або декомпенсують, що призводить до зміни динамічних параметрів стану вен (зменшення середньої та об'ємної швидкостей кровотоку). При сонографічному дослідженні стану кровотоку у венах ніг у жінок ГК патологічних змін не було виявлено. Не було встановлено суттєвих відмінностей між підгрупами в середині груп, тобто морфологічні та динамічні параметри вен не залежали від типу антикоагулянтної тромбопрофілактики. Отриманні дані свідчать про необхідність проведення корекції стану вен у вагітних із ЗССС вже починаючи з першого триместру вагітності.

В процесі обстеження вагітних із ЗССС в III триместрі виявлено суттєві порушення швидкості кровотоку в стегнових венах – у 21 (29,2%) пацієнток із ОГ та в 19 (27,9%) – ГП. Власне саме у цих жінок і було діагностовано клінічно ВХВНК.

При порівнянні показників ДПП, ППП та СШК в стегнових венах у обстежених жінок в III триместрі, виявлено наступні закономірності. ДПП в стегнових венах у вагітних ГК знаходиться в межах норми у 40 (80%) пацієнток, у решти – 10 (20%) – було діагностовано легкий ступінь розширення, що свідчить про негативний вплив вагітності на стан венозної гемодинаміки. У ГП розподіл пацієнток за діаметром розширення стегнових вен відбувся наступним чином: у 16 (23,5 %) – норма, у 33 (48,5%) – легкий ступінь розширення, у 18 (26,5%) – середній ступінь, у 2 (2,9%) – важкий ступінь. Нормальні показники ДПП діагностовано у 32 (47,0 %), у 27 (37,5%) – легкий ступінь розширення, у 11 (16,2%) – середній ступінь, у 2 (2,8%) – важкий ступінь. ППП стегнової вени в III триместрі в усіх групах був достовірно вищим, в порівнянні із попередніми показниками: в контрольній групі - $0,71 \pm 0,05$ см², в основній групі - $0,76 \pm 0,04$ см²; у жінок з групи порівняння - $0,82 \pm 0,04$ см². Порушення СШК на рівні легкого ступеню було виявлено у 6 (8,3%) вагітних ОГ, 8 (11,8%) – ГП та у 2 (4,0%) – КГ. Середній ступінь зниження СШК було виявлено – у 1 (1,4%) вагітної ОГ та 2 (2,9%) – ГП. Патологічні показники ОШК було виявлено у 14 (19,4%) хворих основної групи, у 21 (29,2%) – в групі порівняння та у 1 (2,0%) – в групі контролю.

Дослідження гемодинаміки ВПВ в III триместрі встановило посилення проявів варикозної хвороби у пацієнток із ЗССС за рахунок змін не лише в морфологічних параметрах, а і в зміні динамічних, що в свою чергу призводило до погіршення в морфологічних показниках. Так СШК була патологічна у 16 (22,2%) хворих ОГ в 21 (30,9%) – ГП та у 2 (4,0%) – ГК. Патологічні зміни ОШК було діагностовано у 7 (9,7%) вагітних ОГ, проти 12 (17,6%) – в ГП. Покращення показників гемодинаміки в венах нижніх кінцівок у вагітних ОГ обумовлене позитивним ефектом від використання запропонованої схеми корекції лікування. Аналогічний параметр в ГК був в межах норми у всіх пацієнтів.

Таким чином можна зробити висновок, що під час вагітності морфологічна ремоделювання варикозно розширених вен ніг прогресує з послідовним залученням в даний процес динамічних показників. Дані процеси більш виражені у жінок із ЗССС, що обумовлено гіпокінетичним типом кровообігу в даній групі пацієнток.

Отримані дані відобразились на особливостях перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду. Аналізуючи перебіг вагітності було виявлено достовірну різницю в частоті розвитку акушерських ускладнень між групами обстежуваних жінок (рисунком 5).

Серед обстежених пацієнток у 9 (6,5%) вагітних з ОГ та у 17 (11,6%) хворих ГП було діагностовано загрозу передчасних пологів. Звертає на себе увагу велика різниця між групами обстежених жінок в частоті розвитку таких акушерських ускладнень як гіпертензивні розлади, синдром затримки розвитку плоду (СЗРП) та дистрес плоду під час вагітності. Частота розвитку даних ускладнень на 25-30% менша в ОГ ніж у ГП. Так рівень гіпертензивних розладів в ОГ – 5 (3,6%) проти 7 (4,8%) випадків в ГП; СЗРП було діагностовано в 6 (4,3%) жінок ОГ та у 10 (6,8%)

хворих ГП, дистрес плоду в III триместрі вагітності виявлено у 9 (6,5%) вагітних ОГ та у 15 (10,2%) пацієнток ГП. Отримані результати свідчать про позитивний ефект від проведеної аспіринопрофілактики в пацієнток ОГ.

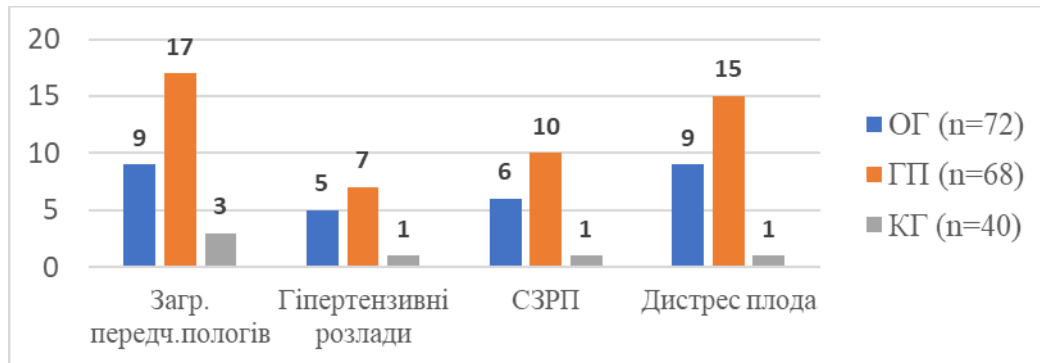


Рис 5. Ускладнення перебігу вагітності у обстежених пацієнток, абс.ч.

Встановлено ряд закономірностей характерних для жінок, які отримували АКП (таблиця 1). Пологи завершилися через природні пологові шляхи у 51 (70,8%) вагітної з ОГ та у 48 (70,6%) з ГП. Частота кесарева розтину в ОГ становила 29,2% (21), в ГП - 29,4% (20). Не зважаючи на відсутність різниці в показниках частоти кесарева розтину, аналіз даних свідчить про більшу частоту розвитку ускладнень серед пацієнток, які отримували стандартну АКП. Серед ускладнень в пологах у жінок ОГ і ГП найчастіше виникали слабкість пологової діяльності 12 (16,7%) – в ОГ, 14 (20,6%) – в ГП; допологове вилиття навколоплідних вод у 9 (12,5%) пацієнток з ОГ та у 8 (11,8%) в ГП; дистрес плода під час пологів виник у 6 (8,3%) випадках в в ОГ та 6 (8,8%) – в ГП, ускладнений III період пологів у 5 роділь (6,9%) в ОГ та у 8 (11,8%) в ГП; передчасні пологи були у 5 (6,9%) пацієнток ОГ та в 9 (13,2%) з ГП. У пацієнток КГ рівень кесарева розтину становив 22,0% (11 жінок), відповідно у 39 (78,0%) пацієнток пологи завершилися через природні пологові шляхи. Ускладнення в пологах серед жінок КГ були наступні: допологове вилиття навколоплідних вод 5 (10,0%), розриви промежини у 3 (6,0%), дистрес плода в пологах – 2 (4,0%), слабкість пологової діяльності – 2 (4,0%), ускладнений III період пологів у 2 (4,0%) жінок.

Звертає на себе увагу високий рівень індукції пологів, у жінок, які отримували АКП: в ОГ – 30,6% (22), в ГП – 30,9% (21). Такі високі показники індукції пологів обумовленні в необхідності збереження інтервала між прийомами антикоагулянтів перед пологами, що дозволяє зменшити геморагічні ускладнення в пологах. Середній об'єм загальної крововтрати при вагінальних пологах в ОГ був майже на 10% меншим ніж в ГП: 340 ± 20 мл проти 370 ± 20 мл. В Кг даний показник становив 260 ± 20 мл. В 1 (1,4 %) пацієнтки з ОГ – було діагностовано ранню гіпотонічну кровотечу із об'ємом крововтрати 800мл, у 2 (2,8 %) – дефект відділення посліду із об'ємом крововтрати (500 ± 30) мл. В ГП також було діагностовано акушерські кровотечі – у 1 (1,4 %) випадку – рання гіпотонічна кровотеча із об'ємом крововтрати 1000 мл, у 3 (4,2 %) –дефект відділення посліду із об'ємом крововтрати (570 ± 20) мл. Серед пацієнток КГ акушерських кровотеч не було.

Аналогічні результати отримано і при проведенні кесарева розтину – середній об'єм загальної крововтрати у пацієнток ОГ становив 650 ± 20 мл, з них в 2 (2,8 %)

випадках – рання гіпотонічна кровотеча із об’ємом крововтрати 800 мл та 900 мл відповідно; тоді як середній об’єм загальної крововтрати у пацієток ГП був на рівні (720±20) мл, з них в 2 (2,9 %) випадках – було діагностовано ранню гіпотонічну кровотечу із об’ємом крововтрати 900 та 1100 мл відповідно. Даний показник у жінок КГ становив 580±20мл.

Отримані результати вказують на позитивний ефект від проведеної корекції АКП, щодо зниження об’єму крововтрати в пологах.

Таблиця 1.

Особливості перебігу пологів, абс. ч, (%)

Вид пологів	Основна група, n=72	Група порівняння, n=68	Контрольна група, n=50
Фізіологічні пологи	38 (52,8) ^{^*}	17 (44,8) *	37 (74,0)
Кесарів розтин:	21 (29,2) *	20 (29,4) *	12 (24,0)
а) плановий	12 (16,7) *	11 (16,2) *	11 (22,0)
б) ургентний	9 (12,5) *	9 (13,2) *	1 (2,0)
Оперативні вагінальні пологи	2 (4,2) *	3 (4,4) *	1 (2,0)
Спонтанний початок пологової діяльності	23 (31,9) *	21 (30,9) *	36 (72,0)
Індуковані пологи	22 (30,6)	21 (30,9) *	2 (4,0)
Примітка [^] - різниця достовірна відносно групи порівняння (p<0,05) * - різниця достовірна відносно контрольної групи (p<0,05)			

Післяпологовий період був ускладнений у 3 (4,2 %) жінок ОГ: в 2 (2,8 %) породіль виявлено лактостаз у 1-ї (1,4 %) – субінволюція матки. Ускладнення в післяпологовому періоді серед жінок ГП було виявлено: в 3 (4,4 %) породіль лактостаз та в 1-ї (1,5) субінволюція матки.

Як, уже зазначалось раніше, розвиток побічних ефектів (ПЕ) від проведення АКП, в більшості випадків уникнути неможливо, однак вони піддаються корекції.

При аналізі історій перебігу вагітності та пологів, у обстежених пацієток, було виявлено розвиток таких побічних ефектів від проведення АКП: шкірні реакції (петехіальний висип в ділянці ін’єкцій гепаринів, периферичний петехіальний висип, плямисто-папульозний геморагічний висип) – у 63 (45,0%) вагітних, тромбоцитопенія – у 26 (18,6%), кровотечі малої інтенсивності (носові та кровотечі з ясен) – 25 (17,9%), остеопенія – 65 (46,4%), значущі кровотечі (понад 499 мл при пологах через природні шляхи, або понад 999 мл при кесаревому розтині, за умови відсутності інших причин розвитку кровотеч) – у 6 (4,3%) випадках.

З метою вивчення факторів розвитку ПЕ від проведення АКП та дослідження механізмів їх формування, було проведено відповідний системний аналіз. При аналізі отриманих даних було виявлено ряд закономірностей.

Вивчаючи анамнез основного захворювання, було встановлено, що у 56 (77,8%) жінок ОГ та 53 (77,8%) у ГП отримували АКП до настання вагітності. При вивченні тромботичного анамнезу у даної категорії пацієнтів, було встановлено, що у

38 (52,8%) з ОГ та у 42 (61,7%) жінок з ГП було виявлено розвиток ускладнень від проведеної терапії. В ОГ було діагностовано такі ПЕ – у 12 (21,4%) шкірні реакції, у 8 (14,3%) встановлено епізоди кровотеч малої інтенсивності, в 9 (16,0 %) діагностовано розвиток тромбоцитопенії, з них у 2 (3,6 %) рівень тромбоцитів був менше $100 \times 10^9/\text{л}$. У жінок ГП, які отримували АКП в анамнезі було встановлено розвиток наступних ускладнень від проведеної терапії - у 13 (24,6%) шкірні реакції, у 8 (15,1%) встановлено епізоди кровотеч малої інтенсивності, у 8 (15,1%) під час попередньої антикоагулянтної терапії було діагностовано розвиток тромбоцитопенії, з них в 2 (3,8%) рівень тромбоцитів був менше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Аналізуючи історії вагітності та пологів у жінок, які в анамнезі мали побічні ефекти від проведеної АКП, було виявлено, що частота розвитку даних ускладнень повторно серед даних жінок вища ніж серед пацієнток, які попередньо не утримували антикоагулянти. Так, зокрема рівень повторного розвитку тромбоцитопенії становив в основній групі – 55,6% (у 5 із 9 вагітних повторно виникав епізод тромбоцитопенії), у групі порівняння – 75,0% (6 із 8). Рівень повторного виникнення кровотеч малої інтенсивності в основній групі був – 37,5% (3 із 8), а в групі порівняння – 62,5% (5 із 8). Отже наявність в анамнезі ПЕ під час прийому антикоагулянтів, є прогностично несприятливим фактором повторного розвитку даних ускладнень в майбутньому.

У жінок із кардіальною патологією під час даної вагітності було виявлено наступні ПЕ від проведеної АКП (рис.6): шкірні реакції – у 63 (45,0%) вагітних: 27 (37,5%) – в ОГ та 36 (52,9%) – в ГП; тромбоцитопенія – у 26 (18,6%): у 12 (16,7%) – в ОГ та в 14 (19,4%) у ГП; кровотечі малої інтенсивності – 25 (17,9%): 9 (12,5%) – ОГ та 16 (23,5%) – ГП; остеопенія – 65 (46,4%): 27 (37,5%) – в ОГ та в 31(45,6%) , значущі кровотечі – у 6 (4,3%) випадках: в 1-ї (1,4%) пацієнтки ОГ та у 5 (6,9%) в ГП. З огляду на отримані дані встановлено позитивний ефект від проведеної корекції АКП – зниження частоти розвитку тромбоцитопенії на 16,6%, кровотеч малої інтенсивності на 60,5%, шкірних реакцій – на 33,3%. остеопенії на 14,8%, частоти клінічних проявів остеопенічного синдрому на 73,0%.

При дослідженні впливу виду соматичної патології на розвиток побічних ефектів від проведеної АКП, встановлено що найбільше ускладнень від проведеної терапії виникало серед пацієнток із набутими вадами серця, вагітних із антифосфоліпідним синдромом та у жінок із ожирінням. Така тенденція пояснюється цілим рядом причин: використанням більших доз антикоагулянтів, високий рівень коморбідності та необхідністю проведення даним пацієнтам більш тривалої АКП.

Виявлено низьку частоту розвитку ПЕ серед жінок із діагностованими спадковими тромбофіліями та із ВТЕ в анамнезі. Отримані результати вказують що не зважаючи на наявність у даних вагітних високого ризику розвитку ВТЕ, а отже і більш тривалого застосування АКП, отримані профілактичні дози мали чіткий таргерний ефект з одного боку, з іншого – дані нозології легко піддаються компенсації при адекватній антикоагуляції.

Вагоме значення в розвитку побічних ефектів мала наявність коморбідності в обстежених пацієнтів. Так в ОГ було встановлено наявність декількох видів

екстрагенітальної патології (ЕГП) в 19 (26,4%) жінок, а в ГП у 17 (25,0%) пацієнток. При цьому саме в пацієнток із поєднаною ЕГП виникали найчастіше такі побічні ефекти від антикоагулянтної терапії як: шкірні реакції в 22 (84,6%) вагітних від усіх пацієнток в яких виникло дане ускладнення, остеопатія – у 21 (63,6%), тромбоцитопенія у 12 (46,1%), кровотечі малої інтенсивності – 11 (33,3%), значущі кровотечі 3 (50,0%). Не зважаючи на те, що на перший погляд, рівень значущих кровотеч серед даних пацієнтів займає останнє місце за частотою виникнення, з поміж усіх побічних ефектів, всього дана патологія виникла лише у 6 пацієнток, а отже кожна 2 із них мала, окрім ЗССС, поєднану екстрагенітальну патологію.

З огляду на результати перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду в обстежених жінок можна дійти висновку, що такі постійні фактори ризику розвитку тромбозу як вік, варикозна хвороба вен та високий паритет вагітностей, при їх ізольованій наявності, добре піддаються корекції за рахунок АКП і їх наявність не супроводжується збільшенням частоти розвитку побічних ефектів; в той час наявність такого постійного фактору ризику тромбозу як ожиріння є прогностично несприятливим, щодо розвитку побічних ефектів при проведенні антикоагулянтної терапії. Ожиріння є незалежним несприятливим фактором розвитку остеопорозу, саме тому найбільший рівень остеопатичних змін в кістковій тканині було діагностовано у жінок із ожирінням – 88,7%.

Незважаючи на те що ізольоване носійство постійних факторів ризику ВТЕ не мало значного впливу на розвиток побічних ефектів, серед обстежених жінок у 34(45,1%) ОГ та у 34 (47,2%) із ГП мало місце поєднання декількох постійних факторів розвитку ТЕУ ще до настання вагітності. Такий високий показник наявності одразу 2-ох і більше постійних факторів, на фоні вже існуючої кардіальної патології, створює передумови для збільшення тривалості та інтенсивності антикоагулянтної терапії під час вагітності, що веде до збільшення частоти розвитку побічних ефектів від проведеної АКП. Виявлено пряму сильну залежність ($r=0,8039$) частоти розвитку побічних ефектів від кількості несприятливих факторів (рис.7). Так частота розвитку шкірних реакцій в пацієнтів із 1 фактором – становить 1 (1,3%), у вагітних із 2-ма факторами – 4 (5,0%), із 3-ма факторами – 10 (12,5%), при наявності більше ніж 3 фактори – 19 (23,8%). Аналогічна тенденція встановлена і для таких прямих побічних ефектів як тромбоцитопенія від 7,1% при 1 факторі до 57,1% при наявності більше 3-х факторів; остеопатія діагностувалась у 3 (11,5%) жінок, які мали 1 постійний фактор розвитку ВТЕ та в 11 (42,3%) вагітних, які мали понад 3 постійних фактори (рисунок 7).

Вивчаючи отримані дані чітко спостерігається переважання таких видів побічних ефектів як значні кровотечі, шкірні реакції та тромбоцитопенії серед пацієнток з підгруп ПО2 та ПГ2, тоді як для жінок підгруп ПО1 та ПГ1 характерним є більша частота розвитку кровотеч малої інтенсивності та остеопатичних станів.

Так кровотечі малої інтенсивності найчастіше спостерігались серед пацієнток, які утримували непрямую антикоагулянтну терапію в період переходу (брідж-терапія) з варфарину на НМГ, що пояснюється високим антикоагулянтним навантаженням та потенціюванням обох типів АКП. Такі ускладнення, як остеопатія є більш характерними саме для варфаринотерапії, оскільки при цьому пригнічується

метаболізм в остеобластах. Натомість серед вагітних, які приймали НМГ високий рівень (47,0%) шкірних реакцій, що обумовлене підшкірним шляхом введення препарату і його локальним пригніченням рівня ендогенних антикоагулянтів в місці введення. Значущі кровотечі частіше виникли в пацієток які отримували варфарин під час вагітності. Серед пацієток, які отримували виключно НМГ, значної вищій показник жінок, у яких розвинулась тромбоцитопенія (25,5%), що пов'язано і значним гіперреактивним ефектом НМГ на тромбоцити, особливо в III триместрі та в перші дві доби після пологів.

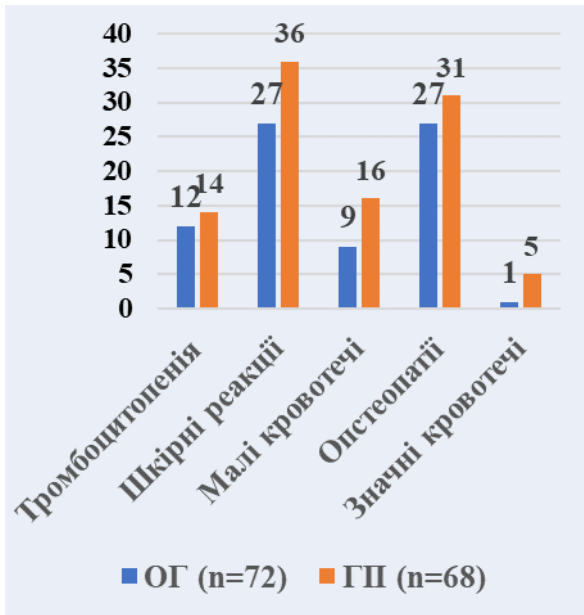


Рис.6. Побічні ефекти антикоагулянтної профілактики у обстежених жінок, абс.ч.

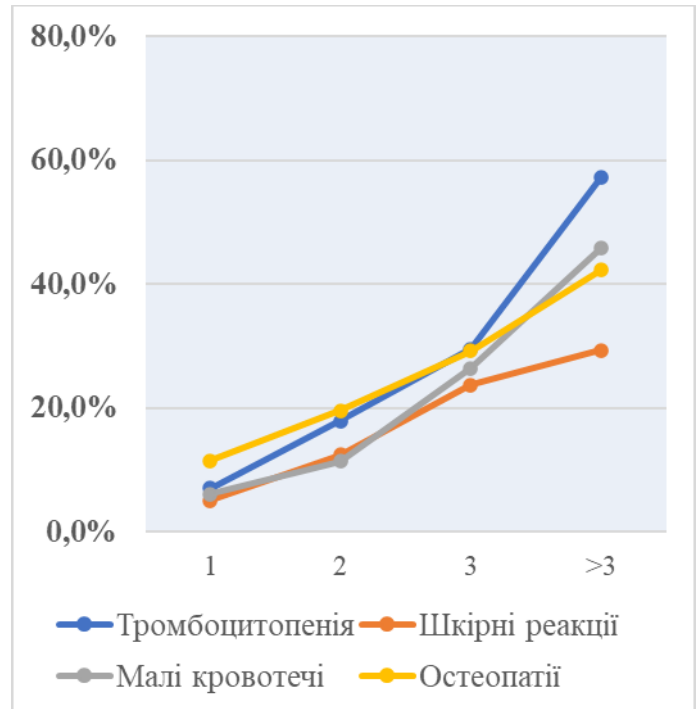


Рис.7. Частота побічних ефектів залежно від кількості несприятливих факторів

З метою визначення впливу дози НМГ на розвиток побічних ефектів, жінок із ЗССС, було поділено на дві підгрупи: підгрупа А – пацієтки, які отримували профілактичну дозу (20-40 мг/добу еноксапарину натрію підшкірно) - 111 (79,3%) та підгрупа В – пацієтки, які отримували середню профілактичну дозу (60-80 мг/добу еноксапарину натрію підшкірно) – 29 (20,7%). Встановлено, розвиток гепарин-обумовлених ПЕ є дозозаленим, зокрема частота розвитку шкірних реакцій у підгрупі А становила 6,1% (29 випадків) проти 72,4% в підгрупі В; рівень тромбоцитопеній становив 7,2% (8 випадків) проти 62,1% (18 випадків).

Отже, основними факторами ризику розвитку побічних ефектів у пацієток з карідальною патологією, при тривалій АКП є: наявність ускладнень від проведеної АКП в анамнезі, поєднання декількох видів екстрагенітальної патології, ожиріння, наявність до вагітності 2 і більше постійних факторів ризику розвитку ВТЕ. Крім того встановлено чітку залежність розвитку окремих видів побічних ефектів від типу АКП. Встановлено, що ймовірність розвитку побічних ефектів при терапії

НМГ є додозалежною.

Таким чином, проведення курсу коригуючої терапії в терміні від 12 до 36 тижнів вагітності та використання модифікованих методів контролю за якістю антикоагулянтної профілактики веде до значного поліпшення основних показників гемостазу, стану кісткової тканини та стану вен нижніх кінцівок, що призводить до поліпшення клінічного перебігу вагітності та знижує частоту й інтенсивність розвитку побічних ефектів від антикоагулянтної тромбопрофілактики. Це дозволяє рекомендувати розроблені методи лікування та діагностики для широкого впровадження в акушерських стаціонарах з метою зниження частоти розвитку материнських ускладнень від проведеної АКП у вагітних із ЗССС.

ВИСНОВКИ

1. Венозний тромбоемболізм є однією з провідних причин материнської смертності в економічно розвинених країнах. Його ризик у вагітних в 5 разів вищий ніж у невагітних жінок того ж віку. За наявності серцево-судинної патології частота венозного тромбоемболізму без профілактики у вагітних становить 43,4 випадки на 1000. Тривала тромбопрофілактика у пацієнтів із кардіальною патологією асоціюється з частими побічними ефектами від (45-60%), більшість яких є непопереджуваними, однак такими, що піддаються корекції.

2. У вагітних із ЗССС відбуваються зміни в судино-тромбоцитарному гемостазі, які проявляються суттєвим зниженням рівня тромбоцитів (в середньому на $21,2\% \pm 0,8\%$ в порівнянні із групою контролю), та порушення їх агрегаційних властивостей. Отримані дані патогенетично обґрунтовують включення до комплексу лікувально-профілактичних заходів для вагітних із ЗССС скорегованої дози аспірину та проведення диференційно-діагностичного аналізу з метою виключення імунного генезу розвитку тромбоцитопенії.

3. Найбільш інформативними показниками ефективності тромбопрофілактики при застосуванні варфарину є визначення функціональної активності ендогенних антикоагулянтів з наступним визначенням нормалізованого співвідношення антикоагулянтів, при застосуванні низькомолекулярних гепаринів – визначення анти-Ха-активності (термін досягнення ефективної антикоагуляції встановлюється на $19,1 \pm 1,5$ год. швидше, у порівнянні зі стандартними методами).

4. У пацієток із захворюваннями серцево-судинної системи, які отримували антикоагулянтну профілактику, рівень активності ендогенних антикоагулянтів був достовірно нижчим ніж у здорових вагітних (протеїн С - $57,4 \pm 0,45\%$ проти $70,4 \pm 0,51\%$; протеїн S - $52,1 \pm 0,32\%$ проти $64,4 \pm 0,36\%$; антитромбін III - $54,7 \pm 0,42\%$ проти $65,8 \pm 0,37\%$). Найбільш вираженим був негативний ефект варфарино-профілактики на активність протеїну С ($50,3 \pm 0,41\%$ в підгрупі O1 проти $62,3 \pm 0,42\%$ - в підгрупі O2) та протеїну S ($48,6 \pm 0,37\%$ в підгрупі O1 проти $57,3 \pm 0,32\%$ - в підгрупі O2).

5. Визначення рівня активності ендогенних антикоагулянтів дозволяє встановити природу розвитку тромбоцитопенії під час вагітності, а також дозволяє провести профілактику розвитку шкірних реакцій та кровотеч малої інтенсивності. Включення до комплексу лікувально-профілактичних заходів препарату з ангіопротекторним та гепатопротекторним ефектами – бетаргіну є ефективним і

патогенетично обґрунтованим, зважаючи на істотне значення в розвитку побічних від проведеної тромбопрофілактики зниження рівня активності ендогенних антикоагулянтів.

5. Використання антикоагулянтів під час вагітності призводить до розвитку дисбалансу між процесами остеорезорбції та остеосинтезу, що стає причиною зниження мінералізації кісткової тканини і потребує медикаментозної корекції.

6. Під час вагітності морфологічне ремоделювання варикозно розширених вен нижніх кінцівок прогресує з наступним залученням динамічних показників венозного кровотоку. Дані процеси більш більшою мірою виражені у жінок із ЗССС, що обумовлено гіпокінетичним типом кровообігу в даній групі пацієнток. Покращення показників гемодинаміки в венах нижніх кінцівок у вагітних основної групи обумовлене позитивним ефектом запропонованої схеми медикаментозної корекції лікування.

7. Основними чинниками, що сприяли розвитку побічних ефектів антикоагулянтної профілактики є коморбідність, ожиріння, наявність двох чи більше факторів ризику розвитку венозного тромбозу, обтяжений анамнез щодо прийому антикоагулянтів. Найчастіше (42,7% – в основній групі та 41,9% – в групі порівняння) побічні ефекти виникали у пацієнток, при поєднанні декількох несприятливих факторів. Виявлено пряму сильну залежність ($r=0,8039$) частоти розвитку побічних ефектів від кількості несприятливих факторів.

8. Зниження частоти розвитку ускладнень вагітності в основній групі (гіпертензивних розладів на 24,5%, синдрому затримки росту плода – на 27,1%, дистресу плоду – на 46,7%) та зменшення об'єму крововтрати в пологах на 10% свідчить про ефективність проведеної коригуючої терапії.

8. Застосування коригуючої терапії, дозволяє збільшити материнську безпечність тривалої антикоагулянтної тромбопрофілактики шляхом зниження частоти розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів та зменшення інтенсивності проявів основних побічних ефектів антикоагулянтів у вагітних із серцево-судинними захворюваннями. Запроваджений комплекс забезпечує зниження частоти розвитку тромбоцитопенії на 16,6%, кровотеч малої інтенсивності на 60,5%, шкірних реакцій – на 33,3%, остеопенії на 14,8%, частоту клінічних проявів остеопенічного синдрому на 73,0%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У вагітних, із ЗССС, при проведенні АКП, з метою ефективного проведення даної профілактики та зниження частоти ускладнень необхідно досліджувати функціональний стан ендогенних антикоагулянтів (цільові значення $НС=0,7-1,0$) та анти-Ха-активність (цільові значення $0,4-0,7$).

2. У разі виявлення тромбоцитопенії, під час проведення АКП, слід провести диференційно-діагностичний алгоритм спрямований на з'ясування причин розвитку даного стану.

3. З метою покращення материнських наслідків у вагітних із ЗССС, які отримують АКП, до стандартного лікування варто включити запроповану нами модифіковану, коригуючу терапію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Medved V, Savka T. Laboratory control of anticoagulant prophylaxis in pregnant women with cardiovascular diseases. J Science Review. 2021; 36(1): 37-46. *(Особистий внесок: ідея роботи, огляд існуючих літературних джерел, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*
2. Medved V, Savka T. Condition of bone tissue in pregnant women with diseases of cardiovascular system on the background of anticoagulant prevention. J World Science. 2021; 62(1): 22-32. *(Особистий внесок: огляд існуючих літературних джерел, аналіз даних, написано окремі розділи, підготовка матеріалів до друку).*
3. Медведь ВІ, Кирильчук МЄ, Ісламова ОВ, Автомеєнко АІ, Савка ТР. Профілактика венозного тромбоемболізму у вагітних груп ризику: клініко-інструментальне дослідження. Ж. Здоров'є жінчини. 2017; 119(3): 73-8. *(Особистий внесок: написаний окремий підрозділ, підготовка матеріалу до друку).*
4. Медведь ВІ, Савка ТР. Тромбоемболія легеневої артерії в акушерстві (сучасні міжнародні рекомендації та нотатки з практики). Ж. Науковий журнал президії НАМН України. 2018; Т. 24 (3-4): 277-90. *(Особистий внесок: огляд існуючих літературних джерел, аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*
5. Медведь ВІ, Савка ТР. Стан венозної гемодинаміки у вагітних з кардіальною патологією, на тлі тромбопрофілактики. J. World Science. 2020; 57(5), Vol.1.: 40-47. *(Особистий внесок: написаний окремий підрозділ, підготовка матеріалу до друку).*
6. Медведь ВІ, Савка ТР, Шевченко ОС. Беременность после стентирования коронарной артерии. Ж. Жіночий лікар. 2016; 78 (4): 8-12 *(Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз матеріалу, підготовка до друку).*
7. Медведь ВІ, Савка ТР. Дослідження ефективності профілактичних доз аспірину у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи. Слово про здоров'я. 2019; 3: 14-18. *(Особистий внесок: огляд існуючих літературних джерел, аналіз даних, написано окремі розділи, підготовка матеріалів до друку).*
8. Савка ТР. Клінічний аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи на тлі тривалої тромбопрофілактики. Журнал Національної академії медичних наук України. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю НАМН України. Матеріали конференції. 2018; Спеціальний випуск: 42-43. *(Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз матеріалу, підготовка до друку).*
9. Medved V, Savka T, Duda K, Koval S, Maznichenko L. Aspirin prophylaxis in obstetrics. J International Trends in Science and Technology. Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference. 2019; 12-17. *(Особистий внесок: ідея роботи, аналіз матеріалу, написаний окремий розділ, підготовка до друку).*
10. Медведь ВІ, Савка ТР, Кирильчук МЄ, Дуда КМ. Спосіб діагностики розвитку імунної тромбоцитопенії у вагітних. Патент України на корисну модель № 142219. 2020; бюл. № 10 *(Особистий внесок: патентний пошук, аналіз даних, підготовка патентної документації).*

АНОТАЦІЯ

Савка Т.Р. Оптимізація тромбопрофілактики у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». – Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності та материнської безпечності тривалої антикоагулянтної профілактики при захворюваннях серцево-судинної системи у вагітних.

Доповнено існуючі наукові дані щодо особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із захворюваннями серцево-судинної системи, які тривало приймають антикоагулянтну тромбопрофілактику. Диференційовано проведено комплексна оцінка системи гемостазу, стану метаболізму кісткової тканини та венозного кровотоку у венах нижніх кінцівок в пацієток з кардіальною патологією на тлі тривалої тромбопрофілактики.

Розширено існуючі наукові дані, щодо механізмів розвитку побічних ефектів від антикоагулянтної тромбопрофілактики під час вагітності.

Впроваджено медикаментозну корекцію, яка дозволяє знизити частоти розвитку ускладнень перебігу вагітності й пологів, інтенсивність та частоту проявів основних побічних ефектів антикоагулянтів у вагітних із кардіальною патологією.

Вперше запропоновано нові діагностичні критерії ефективності проведеної перехідної антикоагулянтної терапії, що дозволяє зменшити тривалість даної терапії та частоту розвитку побічних ефектів.

Ключові слова: антикоагулянтна тромбопрофілактика, захворювання серцево-судинної системи, побічні ефекти, тромбоцитопенія, остеопатія, коригуюча терапія.

АННОТАЦИЯ

Савка Т.Р. Оптимизация тромбопрофилактики у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». - Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности и материнской безопасности длительной антикоагулянтной профилактики при заболеваниях сердечно-сосудистой системы у беременных.

Дополнены существующие научные данные об особенностях течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, длительно принимающих антикоагулянтную тромбопрофилактику. Дифференцированно проведена комплексная оценка системы гемостаза, состояния метаболизма костной ткани и венозного кровотока в венах нижних конечностей у пациенток с кардиальной патологией на фоне длительной тромбопрофилактики.

Расширены существующие научные данные относительно механизмов развития побочных эффектов от антикоагулянтной тромбопрофилактики во время беременности. Нарушение агрегацию тромбоцитов и постепенное уменьшение их количества, у пациенток с кардиальной патологией, свидетельствуют о декомпенсации адаптационных механизмов первичного гемостаза, которая в дальнейшем реализуется путем развития акушерских осложнений. Одновременно выявлены существенные изменения в показателях активности эндогенных антикоагулянтов, по сравнению со здоровыми женщинами. Установлена прямая корреляционная связь между уровнями активности эндогенных антикоагулянтов и развитием побочных эффектов в зависимости от типа проведенной тромбопрофилактики: снижение активности протеинов С и S, при варфаринотерапии и снижение активности антитромбина III при гепаринотерапии.

Исследовано состояние костной ткани у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при длительной антикоагулянтной терапии: обнаружено существенное снижение уровня кальцитонина, которое коррелирует с проявлениями остеопенического синдрома. Изучены механизмы развития остеопении, в данной категории пациенток, который заключается в дисбалансе между процессами остесинтеза и остеорезорбции: снижение уровня остеокальцина на фоне роста уровня С-конечного телопептида коллагена I типа.

Расширены существующие научные данные о состоянии кровотока в венах нижних конечностей у пациенток с кардиальной патологией: установлено прогрессирования морфологической ремодуляции вен с последующим снижением динамических показателей кровотока.

Использование медикаментозной коррекции антикоагулянтной тромбопрофилактики позволяет повысить материнскую безопасность длительной антикоагуляции путем снижения частоты развития осложнений течения беременности и родов и уменьшения интенсивности проявлений основных побочных эффектов антикоагулянтов у беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Впервые предложены новые диагностические критерии эффективности проводимой переходной антикоагулянтной терапии, что позволяет уменьшить продолжительность данной терапии и частоту развития побочных эффектов.

Ключевые слова: антикоагулянты, тромбопрофилактика, заболевания сердечно-сосудистой системы, побочные эффекты, тромбоцитопения, остеопатия, корректирующая терапия.

SUMMARY

Savka T.R. Optimization of thromboprophylaxis in pregnant women with cardiovascular diseases. - Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.01 – «Obstetrics and Gynecology». - State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine ". - Kyiv, 2021.

The dissertation work is devoted to increase of efficiency and maternal safety of

long anticoagulant prophylaxis of cardiovascular diseases at pregnant women.

The existing scientific data on the peculiarities of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with cardiovascular diseases who take long-term anticoagulant thromboprophylaxis have been supplemented. A comprehensive assessment of the hemostasis system, the state of bone metabolism and venous blood flow in the veins of the lower extremities in patients with cardiac pathology on the background of long-term thromboprophylaxis.

Existing scientific data on the mechanisms of development of side effects from anticoagulant thromboprophylaxis during pregnancy have been expanded.

Drug correction has been introduced to reduce the incidence of complications during pregnancy and childbirth, the intensity and frequency of the main side effects of anticoagulants in pregnant women with cardiac pathology.

For the first time, new diagnostic criteria for the effectiveness of transient anticoagulant therapy have been proposed, which reduces the duration of this therapy and the frequency of side effects.

Key words: anticoagulant thromboprophylaxis, diseases cardiovascular diseases, side effects, thrombocytopenia, osteopathy, corrective therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВК – антагоністи вітаміну К

АКП – антикоагулянтна тромбoproфілактика

ВТЕ – венозний тромбоемболізм

ГІТ II – гепарин-індукована тромбоцитопенія II типу

ГП – група порівняння

ГК – група контролю

ДПП – діаметр поперечного перерізу

ЗССС – захворювання серцево-судинної системи

ЕАК – ендогенні антикоагулянти

ЕГП – екстрагенітальна патологія

НМГ – низькомолекулярний гепарин

ОГ – основна група

Ок – остеокальцин

ОШК – об'ємна швидкість кровотоку

СЗРП – синдром затримки розвитку плоду

СШК – середня швидкість кровотоку

ППП – площа поперечного перерізу

б-СТх – β -Cross Laps (С-кіцевий телопептид колагену I-го типу)

рС – протеїн С

рS – протеїн S