



**RS Global**  
Journals

**Scholarly Publisher**  
**RS Global Sp. z O.O.**  
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773  
Tel: +48 226 0 227 03  
Email: editorial\_office@rsglobal.pl

---

<b>JOURNAL</b>	World Science
<b>p-ISSN</b>	2413-1032
<b>e-ISSN</b>	2414-6404
<b>PUBLISHER</b>	RS Global Sp. z O.O., Poland
<b>ARTICLE TITLE</b>	LABORATORY CONTROL OF ANTICOAGULANT PROPHYLAXIS IN PREGNANT WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASES
<b>AUTHOR(S)</b>	V. Medved, T. Savka
<b>ARTICLE INFO</b>	V. Medved, T. Savka. (2021) Laboratory Control of Anticoagulant Prophylaxis in Pregnant Women with Cardiovascular Diseases. World Science. 1(62). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30012021/7402
<b>DOI</b>	<a href="https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30012021/7402">https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30012021/7402</a>
<b>RECEIVED</b>	19 November 2020
<b>ACCEPTED</b>	16 January 2021
<b>PUBLISHED</b>	20 January 2021
<b>LICENSE</b>	 This work is licensed under a <b>Creative Commons Attribution 4.0 International License</b> .

---

© The author(s) 2021. This publication is an open access article.

# LABORATORY CONTROL OF ANTICOAGULANT PROPHYLAXIS IN PREGNANT WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

*V. Medved, Professor. Head of Department of internal pathology pregnant, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*

*T. Savka, Junior Researcher, Department of internal pathology pregnant, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic Elena M. Lukyanova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30012021/7402](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30012021/7402)

## ARTICLE INFO

**Received:** 19 November 2020

**Accepted:** 16 January 2021

**Published:** 20 January 2021

## KEYWORDS

pregnancy, heart disease, low-molecular-weight heparin, warfarin, aspirin, side effect, thrombocytopenia.

## ABSTRACT

This article examines the effect of anticoagulant prophylaxis on pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with heart disease. The main mechanisms of formation of side effects from anticoagulant prophylaxis in pregnant women with diseases of the cardiovascular system were studied by means of laboratory research methods. Have been studied the effects and interaction of different types of anticoagulant prophylaxis and aspirin prophylaxis on primary hemostasis. An algorithm for diagnosing the negative effect of anticoagulants on platelets has been developed. The study examines the possibility of drug correction of the development of side effects from anticoagulant thromboprophylaxis for women with diseases of the cardiovascular system.

**Citation:** V. Medved, T. Savka. (2021) Laboratory Control of Anticoagulant Prophylaxis in Pregnant Women with Cardiovascular Diseases. *World Science*. 1(62). doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30012021/7402

**Copyright:** © 2021 V. Medved, T. Savka. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Вступ.** Венозний тромбоемболізм є однією з провідних причин летальності та інвалідизації в світі. Ризик його розвитку під час вагітності та в післяпологовому періоді є значно вищий ніж в популяції в цілому. За останні 20 років спостерігається збільшення частоти розвитку тромбоемболічних ускладнень в акушерській практиці, і як наслідок збільшення їх частки в структурі материнської смертності [1-3].

Сучасна стратегія попередження ВТЕ в акушерстві полягає в стратифікації ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) і, за необхідності, проведенні медикаментозної тромбопрофілактики. Одним із факторів розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ) в акушерській практиці є наявність серцево-судинної патології. Незважаючи на численні дослідження впливу кардіальної патології на перебіг вагітності та пологів, відсутні достовірні дані щодо впливу антикоагулянтної профілактики на перебіг вагітності, пологів та післяпологовий період у даної групи пацієнток [4,5].

Більшість сучасних настанов розширяють покази та тривалість застосування медикаментозної тромбопрофілактики, однак механізми розвитку побічних ефектів від даної профілактики та фактори, які сприяють їх розвитку, залишаються дискусійними [6,7].

Одним з найбільш небезпечних ускладнень проведення антикоагулянтної профілактики є розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ).

Умовно ГІТ поділяють на два типи [8]: ГІТ I типу – неімунна, неідіосинкритична тромбоцитопенія та ГІТ II типу - імунна, ідіосинкритична тромбоцитопенія.

Механізм розвитку неімунного типу ГІТ полягає в здатності тромбоцитів посилювати активність тромбоцитів, що призводить до розвитку компенсаторної транзиторної

гіперкоагуляції. Найбільш піддатливі до транзиторної гіперагрегації незрілі та молоді форми тромбоцитів, які становлять 20-30% від загального пулу [9].

Для ГІТ I характерним є зниження рівня тромбоцитів в межах до 30% від вихідного рівня, яке виникає в перші 2 доби після початку прийому гепарину і зберігається протягом 10-14 діб [10]. Виявлення неїдіосинкритичної ГІТ залежить в першу чергу від терміну повторного обстеження на кількість тромбоцитів (максимально на 2-гу та 10-ту добу) та частоти проведення даного обстеження, і становить в середньому 45-60% серед вагітних, які приймають гепарин-вмісні антикоагулянти. При даному стані, на фоні фізіологічного перебігу вагітності, клінічні прояви відсутні і терапія, відповідно, не потрібна [8].

Нажаль, неімунна ГІТ є основною причиною відміни антикоагулянтної профілактики під час вагітності. Така ситуація є вкрай небезпечною оскільки у пацієнтів, які отримували антикоагулянти з приводу наявності помірного чи високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень, при необґрунтованій відміні гепаринів зростає ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень [8].

ГІТ II (імунна, антитіл-асоційована, ідіосинкратична тромбоцитопенія) – це клініко-лабораторний синдром для встановлення якого необхідними є дотримання 2-ох критеріїв:

1. Лабораторний: різке зниження рівня тромбоцитів на 4-14 добу після першого прийому гепарин-вмісних антикоагулянтів (зниження рівня тромбоцитів на 50% від вихідного рівня).

2. Клінічний: розвиток артеріальних або венозних тромбозів на фоні використання гепаринів [8].

Важливо зазначити, що для діагностики тромбоцитопенії в такому випадку, критерієм є зниження тромбоцитів на 50% від вихідного рівня, і може становити понад  $150 \times 10^9/\text{л}$ . [8, 9].

Клінічне значення імунної ГІТ полягає у важких наслідках, які виникають при даній патології. Так за даними E. Warkentin et al., в 35-70% пацієнтів виникають тромбоемболічні ускладнення, в 20% - ішемічні зміни, які виникають внаслідок тромбозів призводять до необхідності ампутації кінцівки, а летальність становить майже 30% [8].

Не зважаючи високу клінічну значущість ГІТ II проведення лабораторної діагностики даного захворювання є досить проблематичним, в більшості випадків взагалі неможливим і тому зводиться фактично до визначення рівня тромбоцитів.

Імунний генез тромбоцитопенії підтверджують за допомогою виявлення специфічних антитіл до тромбоцитів (PF4-асоційовані антитіла), які виявляють за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції або імунофлюоресцентним методом [10]. Дані методи діагностики є дорогі і, нажаль, недоступними для рутинної клінічної практики. Більше того при підозрі на антитіл-асоційовану ГІТ ситуація вимагає від клініциста конкретних дій протягом першої доби з моменту підозри даного стану.

Окрім антитіл асоційованого механізму, в розвитку тромбозів, важливе клінічне значення полягає в компенсаторному збільшенні тромбіну та VIII фактора згортання крові, а також в різкому зниженні кількості та функціональної активності ендогенних антикоагулянтів (антитромбіна III, протеїна C та протеїна S). Саме різким зниженням активності протеїна C, який є вітамін-К залежним антикоагулянтом, пояснюють механізм прогресування розвитку тромбозів та виникнення шкірних некрозів в разі корекції гепарино-терапії варфарином [9].

Отже використання варфарину при розвитку антитіл-асоційованої ГІТ є вкрай небезпечним. Альтернативою залишаються нові оральні антикоагулянти (НОАК). Однак даних про використання НОАК під час вагітності є недостатньо для того щоб рекомендувати їх прийом під час гестації. Особливо небезпечним вважається використання даної групи препаратів в першому триметрі вагітності та в першу добу післяпологового періоду [8,10].

Вивчення проявів та механізмів можливих негативних дій на організм матері та плода, розробка диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів дозволить підвищити ефективність та материнську і перинатальну безпечність тривалої антикоагулянтної терапії при захворюваннях серцево-судинної системи у вагітних.

**Мета** даного дослідження вивчити особливості гемостазіограми та показників обмінну кісткової тканини у пацієток із захворюваннями серцево-судинної системи (ЗССС) на тлі антикоагулянтної профілактики венозного тромбоемболізму і на основі отриманих даних розробити диференційовані діагностичні та лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на своєчасне виявлення та корекцію ускладнень вагітності, пологів й післяпологового періоду та побічних ефектів від проведеної антикоагуляції.

### Матеріали та методи.

Відповідно до поставлених мети і завдань нами проведено обстеження 140 вагітних із ЗССС, які отримували антикоагулянтну профілактику (АКП): 72 вагітних жінки із ЗССС (основна група) – застосовували запропоновану нами модифіковану АКП та комплексну терапію з першої половини вагітності; до групи порівняння увійшло 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. Групу контролю склали 50 здорових вагітних жінок з низьким ризиком розвитку ВТЕ.

Основна група жінок отримувала окрім стандартної АКП запропоновану нами модифіковану терапію, яка включала: дезагрегантний препарат – ацетилсаліцилову кислоту в дозі 150мг 1 раз на добу перорально, після прийому їжі, з 12 по 36 тижнів вагітності; комбінований препарат, який регулює обмін кальцію та фосфору в організмі – кальцій- D3, який містить в одній таблетці кальцію карбонат – 1250 мг, що еквівалентно 500 мг кальцію, холекальциферол (вітамін D3) – 10 мкг (400 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 4 мг, по 1 жувальній таблетці під час вечері, з 16 тижня вагітності до пологів; комбінований препарат, який покращує стан ендотелію, має протизапальний та фібринолітичний ефекти – бетаргін, який містить в одному саше аргінін - 1000мг та 1000мг бетаїну, по 1 саше розчиненому в склянці (100 мл) питної води кімнатної температури двічі на добу після їжі.

Група порівняння жінок з ЗССС отримувала виключно стандартну антикоагулянтну терапію.

Кількість тромбоцитів визначали при мікроскопії шляхом прямого підрахунку в камері Горяєва за допомогою фазовоконтрастної приставки.

Кров для аналізу функціональних особливостей тромбоцитів брали за допомогою широкої сухої силіконованої голки без шприцу з кубітальної вени вільним потоком в центрифужні силіконовані пробірки, потім її змішували з 3,8 % розчином цитрату натрію в співвідношенні 9 : 1 і центрифугували при швидкості 1500 обертів на хвилину протягом 7 хвилин для одержання тромбоцитної плазми. Для одержання плазми, збідненої тромбоцитами, кров центрифугували із швидкістю 3000 об/хв. протягом 20 хвилин.

Для вивчення агрегаційної активності тромбоцитів був використаний фотометричний метод з графічною реєстрацією процесів. Агрегацію тромбоцитів реєстрували однопроменевим фотоелектроколориметром ФЕ-М і потенціометром КСП-4. В кювету товщиною 5 мм, яка знаходилась в зеленому світловому потоці, вводили 1,5 мл цитратно-тромбоцитарної плазми, постійно перемішуючи її силіконованою мішалкою, розміщеною за світловим потоком, з швидкістю 3 об/сек. В якості індуктора агрегації була використана аденозин-5-дифосфорна кислота (АДФ), розчинена забуференим розчином в концентрації  $10^{-6}$  ммоль/л. Таким чином отримували графічне відображення агрегації тромбоцитів – агрегатограму. За агрегатограмою розраховували наступні показники: кут агрегації тромбоцитів (КАТ), час агрегації тромбоцитів (ЧАТ), різницю зниження оптичної щільності плазми (РЗОЩ), висоту агрегації тромбоцитів (ВАТ), час латентної агрегації тромбоцитів (ЧЛА).

Сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАТ) розраховували за формулою М.А. Howard et al. у модифікації В.Г. Личева.

Визначення функціональної активності рівня протеїну С було проведено експрес методом, який являє собою модифікацію стандартного методу визначення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програми Microsoft Excel, SPSS- 14.0 for Windows. Для виявлення статистичної значущості відмінностей використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для незалежних змінних і критерій Стьюдента. Відмінності між аналізованими показниками вважали достовірними при рівні значимості  $p \leq 0,05$ .

З метою дослідження функціональної активності тромбоцитів, проводилось вивчення їх агрегаційного потенціалу. На початковому етапі усім вагітним було проведено агрегорграму в перший день прийому аспірину. При аналізі кривих встановлено показники, в межах референтних значень, однак результати обстежень свідчать про активацію судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у жінок із ЗССС (таблиця 1).

При аналізі інтенсивності процесу агрегації встановлено достовірну відмінність в куті агрегації тромбоцитів (КАТ) –  $65,6 \pm 1,14^\circ$  проти  $44,7 \pm 1,12^\circ$  - у жінок групи порівняння, різниці оптичної щільності плазми (РОЩП)  $28,8 \pm 0,38$  в основній групі, проти  $27,2 \pm 0,39$  – у групі порівняння; та в сумарному індексі агрегації тромбоцитів (СІАТ) –  $63,8 \pm 1,87\%$  в основній групі, проти  $71,3 \pm 1,74\%$  - в групі порівняння. Менш виражена різниця в показниках, які відповідали за швидкість агрегації. Так, у пацієток основної групи достовірно нижчою була висота агрегації тромбоцитів (ВАТ) –  $2,7 \pm 0,12$  см, на відміну від  $3,0 \pm 0,13$  см – у групі порівняння; час агрегації тромбоцитів (ЧАТ) –  $10,5 \pm 0,41$  хв в основній групі, проти  $13,5 \pm 0,39$  хв – в групі порівняння; та час латентної агрегації тромбоцитів (ЧЛАТ)  $28,7 \pm 0,46$  с проти  $34,4 \pm 0,45$  с – у вагітних групи контролю.

Таблиця 1. Показники агрегації тромбоцитів у пацієток до призначення аспіринопрофілактики

Показник	Група жінок	
	Основна група (n=72)	Група порівняння (n=68)
Висота агрегації тромбоцитів (см)	$2,7 \pm 0,12$	$3,0 \pm 0,13$
Час агрегації тромбоцитів (хв)	$10,5 \pm 0,41$	$13,5 \pm 0,39$
Час латентної агрегації (с)	$28,7 \pm 0,46$	$34,4 \pm 0,45$
Кут агрегації (град.)	$65,6 \pm 1,14$	$44,7 \pm 1,12$
Різниця зміни оптичної швидкості	$28,8 \pm 0,38$	$27,2 \pm 0,39$
Сумарному індексі агрегації (%)	$63,8 \pm 1,87$	$71,3 \pm 1,74$

Вподальшому проводилась оцінка ефективності дезагрегантного ефекту аспірину в пацієток обох груп на 3-тю добу прийому. Оскільки АСК призводить до пригнічення тромбоксан-залежного шляху агрегації тромбоцитів на агрегограмі ефективність дози аспірину встановлюється при пригніченні другої хвилі агрегації та незворотності процесу агрегації першої хвилі. При аналізі агрегограм було встановлено, що в 16 (34,1%) вагітних основної групи та в 9 (21,4%) вагітних групи порівняння реакція тромбоцитів на аспірин є субоптимальною. Показники агрегограм в обох групах не мали достовірної різниці (результати обстеження наведено в таблиці 2), за винятком КАТ -  $46,2 \pm 1,13^\circ$  у групі порівняння проти  $43,5 \pm 1,12^\circ$  - у жінок в основній групі.

Таблиця 2. Показники агрегації тромбоцитів у пацієток на 3-тю добу після призначення АСК

Показник	Група жінок	
	Основна група (n=72)	Група порівняння (n=68)
Висота агрегації тромбоцитів (см)	$2,9 \pm 0,13$	$3,0 \pm 0,12$
Час агрегації тромбоцитів (хв)	$12,8 \pm 0,40$	$13,4 \pm 0,41$
Час латентної агрегації (с)	$32,6 \pm 0,46$	$33,7 \pm 0,45$
<b>Кут агрегації (град.)</b>	$43,5 \pm 1,12$ ^	$46,2 \pm 1,13$
Різниця зміни оптичної швидкості	$27,8 \pm 0,37$	$27,3 \pm 0,38$
Сумарному індексі агрегації (%)	$70,9 \pm 1,82$	$71,2 \pm 1,78$

Примітка ^ - різниця достовірна відносно групи порівняння ( $p < 0,05$ )

З метою досягнення ефективною дезагрегантної дії, було проведено ескалацію дози аспірину до 150 мг на добу. З метою встановлення аспіринорезистентності, через дві доби після збільшення дози АСК було повторно проведено дослідження агрегаційного потенціалу тромбоцитів. При аналізі агрегограм було встановлено, що в 4 (5,6%) вагітних основної групи та в 5 (7,6%) пацієток групи порівняння зберігається зворотній характер другої хвилі агрегації що свідчить про істинну резистентність даних пацієнтів до аспірину.

Отже можна висновок, що призначення АСК має позитивний ефект на судино-тромбоцитарний гомеостаз у вагітних із ЗССС; під час вагітності найбільш оптимальним є призначення аспіринопрофілактики в дозі 150 мг на добу, оскільки при такому дозуванні частота субоптимальної реакції мінімізується, а потенціювання гіперкоагуляційної транзиторної тромбоцитопенії не є вираженою. Частота розвитку аспіринорезистентності у вагітних із ЗССС є достовірно вищою ніж у здорових жінок, свідчить про напруженість компенсаторних механізмів первинного гемостазу в даній групі жінок і є одним із додаткових факторів призначення антикоагулянтної профілактики даній групі вагітних.



З метою встановлення основних закономірностей впливу антикоагулянтів на концентрацію тромбоцитів проведено аналіз результатів клініко-лабораторних обстежень, під час вагітності та в післяпологовому періоді.

Варто зазначити, що пацієнткам основної групи та групи контролю дослідження крові на концентрацію тромбоцитів проводилось під час вагітності: в 1-й день поступлення в стаціонар, на 10-й, 20-й день отримання АКТ, в 36-38 тижнів гестації, в 1-у добу та в післяпологовому періоді – на 1-у та на 10-у добу.

Жінкам групи порівняння дослідження проводилось лише в 36-38 тижнів гестації, в 1-у добу та в післяпологовому періоді – на 1-у та на 10-у добу. Результати отриманих результатів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Рівень тромбоцитів у обстежених жінок в різні терміни вагітності та в післяпологовому періоді

Час обстеження	Значення показника по групах обстежених жінок		
	Основна група n=72	Група порівняння n=68	Контрольна, n=50
1-ий день	(212,3±3,2)^	-	271,5±3,2
10-ий день	(192,8±3,2)^	-	272,4±2,7
20-ий день	(201,4±3,3) ^	-	-
36-38 тижнів	(173,7±3,5) ^*	(164,4±3,3)^	205,7±3,1
2-га доба ППП	(179,6±3,2) ^*	(168,9±3,4)^	195,3±3,5
10-та доба ППП	(183,4±3,1)^	(188,1±3,5)^	201,7±3,2

Примітка. ^ Різниця достовірна відносно контрольної групи, p<0,05;  
\* – різниця достовірна відносно групи порівняння, p<0,05;

Концентрація тромбоцитів була достовірно нижчою у жінок основної групи: (212±3,2) ×10<sup>9</sup>/л проти (271,5±3,4) ×10<sup>9</sup>/л – в контрольній групі. Таким чином можна зробити висновок, що під час вагітності у жінок із ЗССС спостерігаються інтенсивні адаптативні процеси судинно-тромбоцитарного гемостазу. На початку 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 основній групі. 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 %.

Найбільш виражене зниження тромбоцитів відбувається в III триместрі, коли ефекти антикоагулянтів на тромбоцити потенціюються такими компенсаторними механізмами як гемодилуція і триммінг тромбоцитів в плаценті. В III триместрі концентрація тромбоцитів була достовірно нижча у жінок групи порівняння: 164,4±3,3 проти 173,7±3,5 в основній групі, і була достовірно нижче (в середньому на 22%) за показники у жінок контрольної групи - 205,7±3,1.

В післяпологовому періоді – ефект антикоагулянтів потенціюється підвищеним споживанням тромбоцитів в плацентарній ділянці. Встановлено достовірно нижчу різницю концентрації тромбоцитів у пацієток із ЗССС, які отримують АКП в порівнянні із пацієнтками групи контролю (179,6±3,2 проти 195,3±3,5). Порівнюючи отримані результати в післяпологовому періоді виявлено зменшення в різниці показників між основною групою та групою порівняння 179,6±3,2 проти 167±3,4, тобто рівень тромбоцитів в основній групі на 14% вищий за показники в групі порівняння. Отримані результати 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 групі порівняння суттєво не відрізняються (181,5±3,2 та 180,3±3,1 відповідно), але залишаються нижчими за результати отримані в групі контролю (201,7±3,2).

Серед обстежених жінок у 12 (16,7 %) пацієток основної групи та у 14 (20,6%) групи порівняння в III триместрі виявлено концентрацію тромбоцитів нижче за 150x10<sup>9</sup>/мл. Серед вагітних контрольної групи аналогічний показник становив 8%.

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

Таблиця 4. Показники тромбоцитопенії серед обстежених жінок, абс. ч, (%)

Концентрація тромбоцитів	Значення показника по групах обстежених жінок		
	Основна група, n=72	Група порівняння, n=68	Контрольна група, n=50
$150-120 \times 10^9/\text{мл}$	11 (15,3) <sup>^*</sup>	7 (10,3)	4 (8,0)
$119-80 \times 10^9/\text{мл}$	1 (1,4) <sup>*</sup>	5 (7,6)	-
$<80 \times 10^9/\text{мл}$	-	2 (2,9)	-

Примітка. <sup>^</sup> Різниця достовірна відносно контрольної групи,  $p < 0,05$ ;  
\* – різниця достовірна відносно групи порівняння,  $p < 0,05$ ;

Тромбоцитопенія під час вагітності є досить частим явищем, при цьому в понад 80 % даний стан є гестаційно обумовленим станом, який не потребує корекції.

Антикоагулянти та дезагрегантні препарати сприяють більш вираженому зниженню концентрації тромбоцитів. Серед обстежених жінок, які під час вагітності приймали антикоагулянти у 18,6 % (26 випадків) було встановлено тромбоцитопенію.

Враховуючи високу частоту розвитку даного побічного ефекту та вагоме клінічне значення гепарин-індукованої тромбоцитопенії доцільним є створення ранньої діагностики та корекції даного стану.

Гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) – рідкісне, тяжке ускладнення гепаринотерапії яке призводить до виникнення тяжких форм венозних та/або артеріальних тромбозів імунного генезу на фоні різкого зниження рівня тромбоцитів [8].

З метою виключення даного стану досліджувалась динаміка зниження рівня тромбоцитів у даних пацієнтів за останні 4 тижні. З огляду на патогенез розвитку ГІТ II, в третьому триместрі, в цільову групу обстеження було включено 57 пацієток (40,7%) із ЗССС, які входили до основної групи та групи порівняння, враховуючи зниження рівня тромбоцитів на 30% і більше протягом останніх 4 тижнів. Отриманні результати в процесі проведення даного дослідження лягли в основу побудови алгоритму відміни антикоагулянтів при підозрі на ГІТ II (рис. 1).

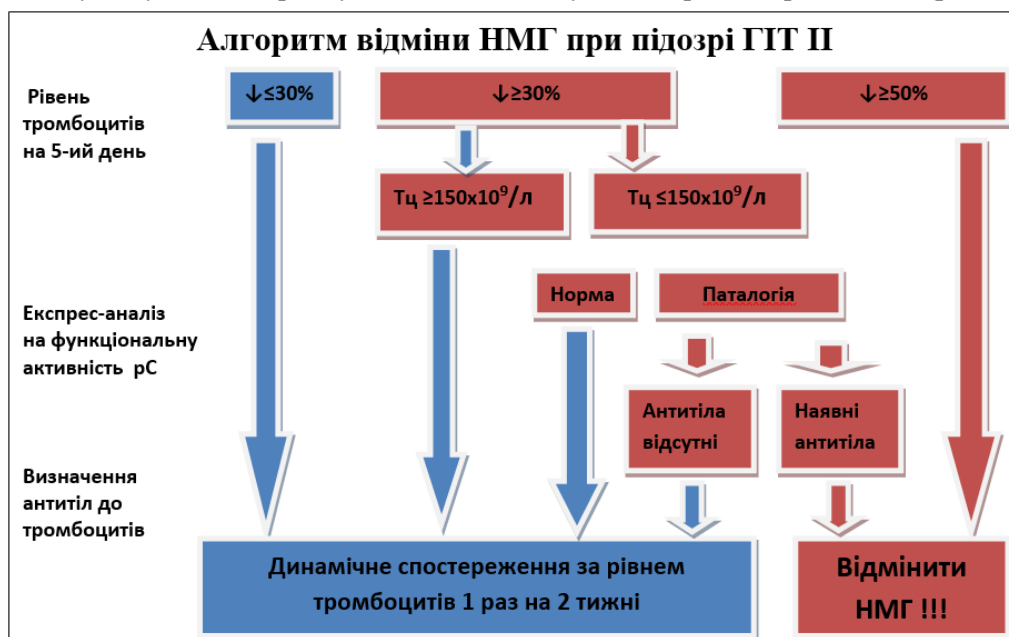


Рис. 1. Алгоритм відміни низькомолекулярних гепаринів при підозрі на тромбоцитопенію імунного генезу

Етапи проведеного дослідження:

1. Формування цільової групи - включено 57 пацієток (40,7%) із ЗССС, які входили до основної групи та групи порівняння, враховуючи зниження рівня тромбоцитів на 30% і більше протягом останніх 4 тижнів.

2. З цільової групи виключено 31 пацієтку, оскільки рівень тромбоцитів у них становив понад  $150 \times 10^9$ /мл. Таким чином дослідження на ймовірність розвитку ГТ II проведено у 26 (18,6%) вагітних.

3. Даним пацієткам проведено скринінговий тест оцінки порушень в системі протеїну С в плазмі крові людини клоттінговим методом: проведено інкубацію нормальної плазми з активатором (отрутою щитомордника *Agkistrodon contortrix*). Дана реакція викликає активацію ендogenous протеїну С і протеїну S, що подовжує час згортання нормальної плазми в тесті активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ). Без додавання активатора АЧТЧ цієї ж плазми не змінено. Таким чином на основі часу зміни АЧТЧ можна експрес-методом визначити функціональну активність ендogenous антикоагулянтів і на основі отриманих даних виключити розвиток ГТ II. Серед обстежених пацієток в жодному випадку не було діагностовано патологічне зниження рівня протеїну С, що дає можливість виключити підозру на ГТ II типу.

4. При наявності патологічних значень рівня протеїну С, рекомендовано припинити призначення НМГ, перейти на НОАК та провести імуноферментний метод визначення рівня антитіл до тромбоцитів в плазмі крові.

При аналізі клінічного перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у обстежених жінок не було виявлено факту розвитку тромбоемболічних ускладнень, що свідчить про ефективність проведеної тромбoproфілактики.

#### **Обговорення результатів.**

У жінок із ЗССС спостерігаються більш виражене напруження компенсаторних механізмів судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Використання антикоагулянтної профілактики під час вагітності окрім основного антитромботичного ефекту призводить також до більш виражених змін в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу, що відображається в гіперкоагуляторному транзиторному зниженні концентрації тромбоцитів на 10-20 %.

Найбільш виражене зниження тромбоцитів відбувається в III триместрі, коли ефекти антикоагулянтів на тромбоцити потенціюються такими компенсаторними механізмами як гемодилуція і триммінг тромбоцитів в плаценті.

Збільшення рівня тромбоцитів на 14% у жінок основної групи свідчить про ефективність запропонованої схема корекції АКП, вона дозволяє зменшити частоту та інтенсивність тромбоцитопенії у вагітних із ЗССС.

Призначення АСК має позитивний ефект на судинно-тромбоцитарний гомеостаз у вагітних із ЗССС. Під час вагітності найбільш оптимальним є призначення аспіринопрофілактики в дозі 150 мг на добу, оскільки при такому дозуванні частота субоптимальної реакції мінімізується, а потенціювання гіперкоагуляторної транзиторної тромбоцитопенії не є вираженим.

Враховуючи високу частоту розвитку тромбоцитопенії у вагітних із ЗССС, які отримують антикоагулянти, необхідно проводити диференціальну діагностику, з метою виключення розвитку тромбоцитопенії імунного генезу.

#### **Висновки.**

1. У жінок із ЗССС встановлено напруження компенсаторних можливостей судинно-тромбоцитарного гемостазу.

2. Проведення дезагрегантної та антикоагулянтної терапії потенціює дані процеси.

3. Позитивний ефект від проведеної медикаментозної корекції антикоагулянтної профілактики, дозволяє рекомендувати її використання для вагітних із ЗССС.

4. Висока частота розвитку тромбоцитопенії при проведенні антикоагулянтної та дезагрегантної тромбопрофілактики, потребує подальшого вивчення механізмів формування даного стану та розробки методів профілактики його розвитку.

5. Запропонований алгоритм діагностики імунної тромбоцитопенії дозволив продовжити ефективну тромбoproфілактику.



## ЖИТЕПАТҮПА

1. RCOG. Green-top Guideline No. 37a (April 2015). Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Great Britain. Retrieved from <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
2. Bates S. et al. (2012) American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
3. Watson H, Davidson S and Keeling D (2012) Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. Br J Haematol. 2012 Dec;159(5):528-40. DOI: 10.1111/bjh.12059. Epub 2012 Oct 9.
4. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG 2011 Apr;66(4):243-6. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06689.x. Epub 2011 Mar 2.
5. Samama C et al. (2006); Committee for Good Practice Standards of the French Society for Anaesthesiology and Intensive Care (SFAR). Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. Eur J Anaesthesiol. 2006 Feb;23(2):95-116. DOI: 10.1017/S0265021505002164.
6. Vera Regitz-Zagrosek et al. (2018) 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 34, 07 September 2018, Pages 3165–3241, Retrieved from <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
7. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Retrieved from <https://www.angiolife.com.ua/media/pages/files/2021/ESVS%20Clinical%20Practice%20Guidelines%20on%20the%20Management%20of%20Venous%20Thrombosis%202021.pdf>
8. Farm M et al. (2017) Evaluation of a diagnostic algorithm for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2017 Apr; 152:77-81. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.02.015. Epub 2017 Feb 24.
9. Liederman Z, et al. (2019) Heparin-induced thrombocytopenia: An international assessment of the quality of labor testing. *J Thromb Haemost.* 2019 Dec;17(12):2123-2130. DOI: 10.1111/jth.14611. Epub 2019 Sep 25.
10. Gowthami M. Arepally (2017) Heparin-induced thrombocytopenia. *J Blood* (2017) 129 (21): 2864–2872. Retrieved from <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709873>