

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І  
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**НАУМЧИК ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 618.3+616-053.1+616-053.31:616.155.294-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ  
УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ТРОМБОЦИТОПЕНІЯМИ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

О.М.Наумчик

Науковий керівник: Давидова Юлія Володимирівна, доктор медичних наук

Київ – 2023

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП

Розділ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ «ВАГІТНІСТЬ У ЖІНОК З ТРОМБОЦИТОПЕНІЄЮ» (огляд літератури)

Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розділ 3 ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК З ТРОМБОЦИТОПЕНІЄЮ (клініко-статистичний аналіз)

Розділ 4 АНАЛІЗ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ВАГІТНИХ З ТРОМБОЦИТОПЕНІЄЮ

4.1 Показники психоемоційного стану у вагітних з тромбоцитопенією

4.2 Оцінка якості життя як інтегрального показника ефективності лікування вагітних з тромбоцитопенією

4.3 Обґрунтування копінг-стратегії у вагітних з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою

Розділ 5 АНАЛІЗ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ЗГОРТАННЯ ТА ПОКАЗНИКА АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ГЛІКОПРОТЕЇНОВИХ АНТИТІЛ У ВАГІТНИХ З ІДІОПАТИЧНОЮ ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНОЮ ПУРПУРОЮ

5.1. Дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу

5.2. Дослідження на антитромбоцитарні антитіла.

Розділ 6 ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО І ПЛОДОВОГО КРОВООБІГУ ТА ГОРМОНІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ З ТРОМБОЦИТОПЕНІЄЮ

6.1 Стан матково-плацентарного і плодового кровообігу у жінок з тромбоцитопенією

6.2 Морфологічні особливості структур плацент у жінок з тромбоцитопенією

Розділ 7 РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ У ВАГІТНИХ. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ

7.1 Обґрунтування алгоритму діагностики і лікування тромбоцитопенії з урахуванням індивідуального підходу до ведення вагітності і пологів

7.2 Вивчення ефективності розробленого алгоритму діагностики і лікування тромбоцитопенії з урахуванням індивідуального підходу до ведення вагітності і пологів

Розділ 8 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВИСНОВКИ

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

ДОДАТОК А

ДОДАТОК Б

## АНОТАЦІЯ

*Наумчик О.М.* Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з тромбоцитопенією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової Національної Академії медичних наук України», Київ, 2023.

Дисертація містить новий підхід до вирішення актуального завдання сучасного акушерства - поліпшення якості життя і зниження показників акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з тромбоцитопенією.

Було проведено ретроспективне дослідження 155 історій вагітності і пологів жінок з тромбоцитопенією (ТРП), що були госпіталізовані для лікування та/або розроджені в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з січня 2008 по серпень 2018 року.

Клінічно було обстежено 116 пацієнток, відібраних згідно критеріїв включення та невключення – дослідна група. Серед 116 вагітних, з гестаційною тромбоцитопенією (ГТ) було 88 (75,9%) вагітних, імунна тромбоцитопенія (ІТП) спостерігалась у 28 (24,1%) вагітних. Жінки з тяжким ступенем перебігу ІТП склали 8 (28,6% серед всіх вагітних з ІТП).

Ефективність розробленого алгоритму ми вивчали на 78 породіллях серед 116 досліджуваних вагітних з тромбоцитопенією, які народили в нашій клініці. Досліджувані породіллі були розподілені таким чином: з гестаційною тромбоцитопенією було 56 (71,8%) жінок, з імунною тромбоцитопенією - 22 (28,2%) жінки. Серед жінок, які народили, з ІТП, тяжкий перебіг захворювання був у 6 (27,3%) жінок, з легким і середньої тяжкості перебігом - 16 (72,7%) жінок.

Контрольну групу склали 88 породіль з тромбоцитопенією, яким застосовані стандартні методики обстеження та лікування.

За даними клініко статистичного аналізу загальна тенденція полягає у зменшенні кількості тромбоцитів протягом вагітності, з мінімальною кількістю в терміні пологів та подальшим ростом в післяпологовому періоді. Чи не єдиним клінічним проявом тромбоцитопенії може стати наявність геморагічного синдрому. Серед двох груп вагітних геморагічний синдром з різним ступенем вираженості був наявний у 1(3%) вагітної в групі ГТ, у 20 (31%) вагітних в групі ІТП.

Звертає на себе увагу той факт, що в групі жінок з ГТ масивних акушерських кровотеч не було, а в групі ІТП в 2,3% випадків вагінальних пологів спостерігалась крововтрата 500-1000мл та в 2,3% випадків масивна кровотеча з крововтратою  $\geq 1000$ мл. Під час кесаревого розтину в 6% випадків крововтрата склала  $\geq 1000$ мл. Отримані дані дозволяють відносити жінок з ІТП в групу високого ризику потенційних геморагічних ускладнень в пологах. За даними аналізу було встановлено, що в групі ІТП вірогідність настання тромбоцитопенії (ТРП) новонародженого складає 52% при тяжкій ТРП матері під час вагітності. Геморагічний синдром у новонародженого виникає з 33% вірогідністю при наявності тяжкої ТРП при ІТП у матері.

Результати клініко-статистичного аналізу показали, що наявність імунної тромбоцитопенії є факторами ризику тяжкої тромбоцитопенії під час вагітності, що в свою чергу збільшує вірогідність необхідності проведення інфузії препаратів крові, збільшує геморагічні ризики як для вагітної так і для плода та новонародженого.

Відомим є той факт, що психоемоційне напруження з різним рівнем показника тривожності спостерігається у 40% жінок з нормальним перебігом вагітності, впливає на перебіг вагітності і перинатальні наслідки. За даними дослідження домінуючого типу емоцій вагітних з тромбоцитопенією за методикою «Диференціальні шкали емоцій» К. Ізард, виявлено, що у переважній кількості вагітних з гестаційною тромбоцитопенією домінуючою емоцією є цікавість і

радість. У всіх жінок з важким перебігом ІТП спостерігається домінуюча емоція у вигляді страху і горя. Також, почуття провини властиве майже всім вагітним з тяжким перебігом ІТП, що складає 25% усіх хворих. Значна кількість вагітних обох груп 73,9% та 53,6% у вагітних з ГТ та ІТП відповідно мають третій рівень емоційної ефективності у спілкуванні, на якому емоції в певній мірі заважають встановленню контактів з людьми.

За отриманими даними зроблено висновок, що високий і дуже високий рівень агресивності спостерігався у всіх вагітних, які мали тяжкий перебіг ІТП. Високий рівень агресії в цій групі корелює з високим рівнем емоційної ефективності спілкування, домінуванням емоцій страху, горя, суму, свідчить про конфліктність, і заважає встановлювати ефективну комунікацію.

Дослідження рівня тривожності показало, що у переважній кількості вагітних з ГТ помірний рівень тривожності має охоронну функцію, враховуючи задовільний стан жінок. Високий рівень тривожності у жінок з тяжким перебігом ІТП свідчить про нестабільний психоемоційний стан вагітних даної групи.

Важливим є необхідність скласти уявлення про ефективність лікування за параметрами, які знаходяться на стику професійного підходу лікарів і суб'єктивної точки зору пацієнта, а позитивні зміни показника якості життя та наближення його до рівня практично здорових людей є загальноприйнятою метою лікувальних втручань.

За результатами дослідження спостерігався відносно задовільний рівень якості життя (за загальним опитувальником здоров'я MOS SF-36) у жінок з гестаційною тромбоцитопенією, а саме - високий рівень показника PF - фізичного функціонування (85 балів) та VT (життєва активність) - більше 80 балів. Відмічається тенденція до зниження якості життя за рахунок нестабільного емоційного стану (RE), що доводить необхідність корекції психоемоційного стану навіть у жінок з легким перебігом захворювання. У вагітних з легким перебігом ІТП показники, що характеризують життєздатність (VT), стан фізичного функціонування (PF), емоційний стан (RE), характеризують значно знижену якість життя і напружений емоційний стан жінок. Вагітні з тяжким перебігом ІТП мають

незадовільний показник якості життя, що суттєво обмежує їх фізичну і соціальну активність та призводить до вираженої емоційної лабільності і нестабільності.

Наявність хронічного соматичного захворювання у вагітної спричиняє під час гестації суттєві виклики. Серед них: оптимізація сприятливої для здоров'я поведінки, дотримання режиму прийому ліків, дотримання здорової дієти, регулярна фізична активність і покращення контролю ваги. Вище зазначене може покращити наслідки, пов'язані з хронічними захворюваннями. В той же час, ініціювання та підтримання однієї або кількох змін у поведінці може бути складним для багатьох пацієнок. Певних успіхів можливо досягнути за рахунок коучингу щодо здоров'я. За результатами оцінки зроблено попередній висновок, що більшість вагітних з тромбоцитопенією орієнтовані на проблеми, в даній групі жінок залученість вагітних до вирішення проблем превалювала над такими, хто виявляв розмежування. Слід зазначити, що відкритість, залученість до спільного вирішення проблем дозволяє вагітним краще усвідомити реальний стан їх здоров'я, оцінити потребу в негайному лікуванні, в тому числі глюкокортикоїдами та/або внутрішньовенним імуноглобуліном. Такий підхід сприяє комплайенсу до лікування, більш швидкому та більш тривалому позитивному результату.

Враховуючи, що тромбоцити відіграють ключову роль в процесах первинного судинно-тромбоцитарного гемостазу, нами визначався функціональний стан тромбоцитів з використанням тестів агрегації з декількома агоністами (АДФ, адреналін, ацетилсаліцилова кислота, колаген) з метою отримання повної картини тромбоцитарної відповіді.

За даними нашого дослідження, у вагітних з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості спостерігалось пригнічення спонтанної агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ і адреналіном та відсутність агрегації з ацетилсаліциловою кислотою. У досліджуваних вагітних з ІТП тяжкого ступеню спостерігалась відсутність спонтанної агрегації тромбоцитів. Щодо показників індукованої агрегації важливим є те, що практично відсутня АК-індукована і адреналін-індукована агрегація. Також відмічається значно пригнічена колаген-індукована агрегація.

За результатами дослідження світлопропускання під час спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у вагітних з ГТ показало адекватну відповідь на індуктори агрегації тромбоцитів, що корелює з відсутністю геморагічних ускладнень і необхідністю спеціального лікування ( $r = 0,7$ ). На відміну від показників з ГТ, у вагітних з імунною тромбоцитопенією відмічається суттєво пригнічене, або майже відсутнє світлопропускання під час індукованої агрегації. В усіх жінок даної групи з ІТП тяжкого перебігу спостерігалась наявність геморагічного синдрому.

За даними обстеження на антитромбоцитарні антитіла, виявлені у 85,6% жінок з верифікованою ІТП. Вище зазначене доводить, що аналіз на антитромбоцитарні антитіла не є рутинним для діагностики тому, що не має достатньо високої чутливості та специфічності.

Результати проведеного дослідження матково-плацентарного кровообігу у вагітних з гестаційною тромбоцитопенією доводять відсутність достовірно значущого погіршення стану матково-плацентарного кровообігу,

У вагітних з ІТП тяжкого ступеня спостерігається достовірно збільшення індексу резистентності артерій пуповини та маткових артерій, що свідчить про наявність плацентарної дисфункції, яка, в свою чергу, сприяє порушенню стану плода і новонародженого. За даними дослідження гормонів фетоплацентарного комплексу (ФПК) спостерігається зменшення концентрації прогестерону у жінок з тяжким ступенем перебігу ІТП в II триместрі (ІТП  $150,4 \pm 11,7$  нмоль/л) та в III триместрі вагітності ( $405,7 \pm 22,4$  нмоль/л). Отримані дані свідчать про наявність плацентарної дисфункції у вагітних з ІТП тяжкого перебігу. Слід відмітити, що концентрація плацентарного лактогену у вагітних з тяжким ступенем ІТП також суттєво знижена впродовж III триместру вагітності, що свідчить про зниження білковосинтезуючої функції плаценти та зміни процесів анаболізму в ФПК.

Результати мікроскопічного і морфологічного дослідження плаценти свідчать про суттєві зміни будови в групі жінок з ІТП (ділянки зближення ворсин за допомогою синцитіальних містків та зменшення міжворсинчастого простору). Вище зазначене в поєднанні з незрілістю плаценти, раннім старінням плаценти



(зокрема склероз і ділянки відсутності васкуляризації) реалізуються в плацентарну недостатність, що і підтверджується морфологічним дослідження.

Враховуючи вище зазначені результати дослідження було розроблено алгоритм діагностики та лікування тромбоцитопенії у вагітних. За результатами оцінки ефективності розроблених нами алгоритмів достовірно доведено, що впорядкована послідовність етапів лікування залежно від терміну гестації та клінічних проявів, із поетапним контролем ефективності дозволяє уникнути прогресування аутоімунного процесу та необхідності проведення дострокового розродження за показаннями з боку матері, плода або поєднаними, уникнути перинатальних втрат, а також зменшити показники передчасних пологів на 33,8% та ймовірність народження дітей у стані гіпоксії на 24,1%.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, гестаційна тромбоцитопенія, імунна тромбоцитопенія, агрегація тромбоцитів, психоемоційний стан, перинатальні ускладнення, якість життя, плацента, плацентарна недостатність, алгоритм діагностики та лікування.

**Список публікацій здобувача за темою дисертації:**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Наумчик О. М., Давидова Ю. В., Лиманська А. Ю. Диференційна діагностика тромбоцитопенії під час вагітності: клінічні і діагностичні алгоритми. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.2(86): 28-40; DOI 10.15574/PP.2021.86.28.
2. Наумчик О. М. Клінічний випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією, у жінки з синдромом Еванса. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.1(85): 91-99; DOI 10.15574/PP.2021.85.91
3. Davydova I., Lymanska A., Naumchyk O., Kravets O. Clinical case of a woman's pregnancy with acute intermittent porphyria and thrombocytopenia. *Nat. Volatiles & Essent. Oils*. 2021; 8(4): 7100-7122

4. Давыдова Ю.В., Нетяженко В.З., Наумчик А.Н., Козачишин Н.И., Лиманская А.Ю. Анализ тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с иммунной тромбоцитопенией. Репродуктивная медицина № 3(48);2021: 61-76. DOI: 10.37800/RM.3.2021.61-75
5. Наумчик О.М., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю. Контраверсійні питання менеджменту вагітності при імунній тромбоцитопенії. Ukrainian journal of perinatology and pediatrics. 2021.4(88) 52-59. DOI 10.15574/PP.2021.88.52

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

6. Давидова Ю.В., Огородник А.О., Наумчик О.М. Профілактика інфекції ділянки хірургічного втручання у породіль групи високого ризику з коморбідністю. Ukrainian journal of perinatology and pediatrics. 2020. 2(82): 63-67. DOI 10.15574/PP.2020.82.63

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Davydova Ju., Butenko L., Limanskaya A., Ogorodnyk A., Naumchik A. Modern approaches to correction of immune thrombocytopenia at the time of gestation and in the postpartum period. Proceedings of the Fourth International Conference of European Academy of Science January 20-30, 2019. Bonn, Germany: 53-55.
8. Наумчик О.М. Сучасні підходи до корекції імунної тромбоцитопенії під час гестації та в післяпологовому періоді. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини». Одеса. 2019: 120.
9. Наумчик О.М. Імунна тромбоцитопенія та вагітність: сучасні підходи до ведення складних випадків. Матеріали міжнародної студентської наукової конференції «Цифровізація науки та сучасні тренди її розвитку». Том 2. Дніпро 2021: 118-120. DOI 10.36074/liga-26.03.2021

## ANNOTATION

Naumchik A. Prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with thrombocytopenia – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. - State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2023.

The thesis contains a new approach to solving the current task of modern obstetrics - improving the quality of life and reducing the rates of obstetric and perinatal complications in women with thrombocytopenia.

A retrospective study was conducted of 155 medical records of pregnancy and childbirth of women with thrombocytopenia who were hospitalized for treatment and/or delivery in obstetric clinics of the State University "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova, National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from January 2008 till August 2018.

There were 116 obstetric patients, who were clinically examined, selected according to the inclusion and exclusion criteria - the study group. Among 116 pregnant women, there were 88 (75.9%) pregnant women with gestational thrombocytopenia (GT), immune thrombocytopenia (ITP) was observed in 28 (24.1%) pregnant women. There were 8 women with a severe course of ITP (28,6% among all pregnant women with ITP).

We studied the effectiveness of the developed algorithm on 78 parturient women among 116 investigated pregnant women with thrombocytopenia who gave birth in our clinic. The studied women in labor were distributed as follows: there were 56 (71.8%) women with gestational thrombocytopenia, 22 (28.2%) women with immune thrombocytopenia. Among women who gave birth with ITP, 8 (27.3%) women had a severe course of the disease, 16 (72.7%) women had a mild and moderate course. The control group consisted of 88 women who obtained standard methods of diagnostics and treatment.

According to clinical statistical analysis, the general trend is the decrease the number of platelets during pregnancy, with a minimum number during the delivery period and a further increase in the postpartum period. Not the only clinical manifestation of thrombocytopenia can be the presence of a hemorrhagic syndrome. Among the three groups of pregnant women, hemorrhagic syndrome with varying degrees of severity was present in 1 (3%) pregnant woman in the HT group, in 20 (31%) pregnant women in the ITP group.

The fact that in the group of women with HT there was no massive obstetric bleeding, while in the ITP group blood loss of 500-1000 ml was observed in 2% of cases of vaginal delivery and in 2% of cases massive bleeding with blood loss of  $\geq 1000$  ml is noteworthy. During caesarean section, in 6% of cases blood loss was  $\geq 1000$ ml. The obtained data make it possible to assign women with ITP to the group of high risk of potential hemorrhagic complications during childbirth. According to the analysis, it was found that in the ITP group, the probability of the occurrence of TRP in the newborn is 52% in case of severe TRP of the mother during pregnancy. Hemorrhagic syndrome in a newborn occurs with a 33% probability in the presence of severe TRP with ITP in the mother.

The results of the clinical-statistical analysis revealed the presence of immune thrombocytopenia as a risk factor for severe thrombocytopenia during pregnancy, which in turn increases the likelihood of the need for infusion of blood products, increases hemorrhagic risks for pregnant woman, fetus and newborn.

It is known that psycho-emotional stress with varying levels of anxiety is observed in 40% of women with a normal course of pregnancy, affects the course of pregnancy and perinatal consequences. According to the research of the dominant type of emotions of pregnant women with thrombocytopenia using the "Differential Scales of Emotions" method by K. Izard, it was found that in the majority of pregnant women with gestational thrombocytopenia, the dominant emotion is curiosity and joy. All women with a severe course of ITP have a dominant emotion in the form of fear and grief. Also, the feeling of guilt is characteristic of almost all pregnant women with a severe course of ITP, which is

25% of all patients. A significant number of pregnant women of both groups, 73.9% and 53.6% of pregnant women with HT and ITP, respectively, have the third level of emotional efficiency in communication, at which emotions to some extent interfere with establishing contacts with people.

According to the data obtained, it was concluded that a high and very high level of aggressiveness was observed in all pregnant women who had a severe course of ITP. A high level of aggression in this group correlates with a high level of emotional effectiveness of communication, the dominance of emotions of fear, grief, sadness, indicates conflict, and prevents effective communication.

The study of the level of anxiety showed that in the majority of pregnant women with HT, a moderate level of anxiety has a protective function, taking into account the satisfactory condition of women. A high level of anxiety in women with a severe course of ITP indicates an unstable psycho-emotional state of pregnant women of this group.

It is important to form an idea of the effectiveness of treatment according to the parameters that are at the junction of the professional approach of doctors and the subjective point of view of the patient, and positive changes in the quality of life indicator and bringing it closer to the level of practically healthy people is a generally accepted goal of medical interventions.

According to the study results, a relatively satisfactory level of quality of life (based on the general health questionnaire MOS SF-36) was observed in women with gestational thrombocytopenia, namely, a high level of the PF indicator - physical functioning (85 points) and VT (vital activity) - more than 80 points. There is a tendency to decrease the quality of life due to an unstable emotional state (RE), which proves the need to correct the psycho-emotional state even in women with a mild course of the disease. In pregnant women with a mild course of ITP, indicators characterizing viability (VT), state of physical functioning (PF), emotional state (RE) characterize a significantly reduced quality of life and a tense emotional state of women. Pregnant women with severe ITP

have an unsatisfactory quality of life indicator, which significantly limits their physical and social activity and leads to pronounced emotional lability and instability.

The presence of a chronic somatic disease in a pregnant woman causes significant challenges during pregnancy. These include: optimizing health-promoting behaviors, medication adherence, maintaining a healthy diet, regular physical activity, and improving weight control. The abovementioned can improve outcomes associated with chronic diseases. At the same time, initiating and maintaining one or more behavioral changes can be difficult for many patients. Some success can be achieved through health coaching. Based on the results of the assessment, a preliminary conclusion was made that most pregnant women with thrombocytopenia are problem-oriented, in this group of women, the involvement of pregnant women in solving problems prevailed over those who showed dissociation. It should be noted that openness, involvement in joint problem solving allows pregnant women to better understand the real state of their health, assess the need for immediate treatment, including glucocorticoids and/or intravenous immunoglobulin. This approach promotes compliance to treatment, a faster and longer positive result

Given that platelets play a key role in the processes of primary vascular and platelet hemostasis, we determined the functional state of platelets using aggregation tests with several agonists (ADP, adrenaline, acetylsalicylic acid, collagen) in order to obtain a complete picture of the platelet response.

According to our study, in pregnant women with ITP of mild and moderate severity, suppression of spontaneous aggregation of platelets induced by ADP and adrenaline and absence of aggregation with acetylsalicylic acid was observed. Absence of spontaneous aggregation of platelets was observed in the studied pregnant women with severe ITP. Regarding indicators of induced aggregation, it is important that AK-induced and adrenaline-induced aggregation is practically absent. Collagen-induced aggregation is also significantly suppressed.

According to the study results, light transmission during spontaneous and induced platelet aggregation in pregnant women with HT showed an adequate response to inducers of platelet aggregation, which correlates with the absence of hemorrhagic complications and the need for special treatment ( $r = 0.7$ ). In contrast to the indicators with HT, in pregnant women with immune thrombocytopenia, significantly suppressed or almost absent light transmission during induced aggregation is noted. Hemorrhagic syndrome was observed in all women of this group with severe ITP.

According to the examination data for antiplatelet antibodies, their detection was observed only in 85,6% women with verified ITP. The above proves that the analysis for antiplatelet antibodies is not routine for diagnosis due to insufficient sensitivity and specificity.

The results of the study of uteroplacental blood circulation in pregnant women with gestational thrombocytopenia prove the absence of reliably significant deterioration of the state of uteroplacental blood circulation,

In pregnant women with severe ITP, there is a significant increase in the resistance index of the umbilical and uterine arteries, which indicates the presence of placental insufficiency, which, in turn, contributes to the deterioration of the condition of the fetus and newborn. According to the study of the hormones of the feto-placental complex, there is a decrease in the progesterone index in women with a severe degree of ITP in the II trimester (ITP  $150.4 \pm 11.7$  nmol/l) and in the III trimester of pregnancy ( $405.7 \pm 22.4$  nmol/l). The obtained data indicate the presence of placental dysfunction in pregnant women with severe ITP. It should be noted that the content of placental lactogen in pregnant women with severe ITP is also significantly reduced during the third trimester of pregnancy, which indicates a decrease in the protein-synthesizing function of the placenta and changes in anabolism processes in the FP.

The results of the microscopic and morphological examination of the placenta indicate significant changes in the structure in the group of women with ITP (areas of convergence of villi with the help of syncytial bridges and reduction of the intervillous

space). The above mentioned in combination with the immaturity of the placenta, early aging of the placenta (in particular, sclerosis and areas of lack of vascularization) are realized in placental insufficiency, which is confirmed by morphological research.

Based on the above mentioned results, it was developed algorithm for the diagnostics and treatment of thrombocytopenia in pregnant women. According to the results of the evaluation of the effectiveness of the system developed by us, it has been reliably proven that an ordered sequence of treatment stages depending on the gestation period and clinical manifestations, with step-by-step control of the effectiveness, allows to avoid the progression of the autoimmune process and the need for premature delivery according to indications from the mother, the fetus or combined, avoid perinatal losses, and also reduce the rate of premature births by 33.8% and the probability of the birth of fetuses in a state of hypoxia by 24.1%,

**Key words:** pregnancy, childbirth, gestational thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, platelet aggregation, psychoemotional state, perinatal complications, quality of life, placenta, placental insufficiency, diagnosis and treatment algorithm.



**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ**

аГУС	– атиповий гемолітико-уремічний синдром
АДФ	- аденозин 5-дифосфат
АК	– ацетилсаліцилова кислота
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АФС	– антифосфоліпідний синдром
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
в/в	– внутрішньовенний
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ГГТ	- гамма глутамілтрансфераза
ГЖДП	- гостра жирова дистрофія печінки
ГІТ	- гепарин-індукована тромбоцитопенія
ГТ	– гестаційна тромбоцитопенія
ГУС	– гемолітико-уремічний синдром
ДВЗ-синдром	– синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ЗВУР	- затримка внутрішньоутробного росту
ІТП	– імунна тромбоцитопенія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
МАГА	– мікроангіопатична гемолітична анемія
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НМГ	- низькомолекулярний гепарин
НФГ	- нефракціонований гепарин

ПЕ	– прееклампсія
ПІ	- пульсаційний індекс
ППК	- плацентарно-плодовий коефіцієнт
РІ	- індекс резистентності
СЧВ	– системний червоний вовчак
США	– Сполучені Штати Америки
ТРП	– тромбоцитопенія
ТТП	– тромботична тромбоцитопенічна пурпура
ФНАТ	- фетальнонеонатальна алоїмунна тромбоцитопенія
ФПК	- фетоплацентарний комплекс
АССР	- American College of Chest Physicians – Американський коледж грудних лікарів
АСОГ	- American College of Obstetrics and Gynecologists – Американський коледж акушерів - гінекологів
ADAMTS 13	- дезинтегрин та металопротеїназа з тромбосподином типу 1 мотивом, учасник 13
ASMSG	- The Association of the Scientific Medical Societies in Germany - Асоціація наукових медичних товариств Німеччини
BCSH	- British Committee for Standards in Haematology, Haemostasis and Thrombosis Task Force - Британський комітет зі стандартів у гематології, гемостазі та тромбозі
EDTA	- ethylenediamine tetraacetic acid -етилендіамінтетраоцтова кислота
FDA	- United States Food and Drug Administration - Управління з контролю за продуктами і ліками США
GPIIb/IIIa або GPIb/IX	– поверхневі глікопротеїни
H. pylory	- Helicobacter pylori

Hb	– гемоглобін
HELLP	– синдром, що включає гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів
Ig	- імуноглобуліни
LCHAD	- long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase - довголанцюгова-3-гідроксиацил КоА дегідрогеназа
n	- кількість вагітних
PF4	– Platelet Factor 4 - тромбоцитарний фактор 4

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Зниження материнської і перинатальної захворюваності та смертності залишається основним напрямом розвитку медицини у світі з метою створення умов для безпечного материнства. У структурі материнської смертності в розвинутих країнах екстрагенітальна патологія посідає перше місце і на сьогодні, в умовах реформування галузі охорони здоров'я, в тому числі і перинатальної служби, та делегування повноважень антенатального спостереження на сімейних лікарів, вкрай актуальним стає розробка простих, інформативних та дієвих інструментів для своєчасного виявлення коморбідних станів у вагітних, здатних призвести до значних акушерських та перинатальних ускладнень. Одним із таких коморбідних станів є тромбоцитопенія (ТПП). Частота тромбоцитопенії під час вагітності коливається від 1:1000 до 1:4000 вагітних, в більшості випадків має місце гестаційна тромбоцитопенія. Однак, в ряді випадків, тромбоцитопенія обумовлена наявністю імунної тромбоцитопенії (ІТП), що має аутоімунне походження, характеризується підвищеним рівнем антитромбоцитарних антитіл, які стимулюють руйнування тромбоцитів у селезінці. Дане захворювання становить загрозу здоров'ю та життю не лише вагітної, а й плода та новонародженого. Серед можливих ускладнень найзагрозливішими є внутрішньошлункові крововиливи, шлункові та легеневі кровотечі у новонароджених, геморагічний синдром та підвищений ризик кровотечі у жінок. Прогресування захворювання можливе навіть у безсимптомних досі жінок, в ряді випадків, як впливає з досвіду відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, можливий прояв рефрактерної ІТП, який несе смертельну загрозу жінці та плода. Реальність така, що на сьогодні в Україні не існує розробленого комплексу діагностично-лікувальних заходів диференціальної діагностики гестаційних від аутоімунних тромбоцитопеній.

За даними контент-аналізу існуючих літературних джерел та наявних протоколів ведення вагітних в Україні подібна робота досі не проводилась.

Все вищевикладене визначило актуальність теми та обумовило мету нашого дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи «Розробка алгоритму захисту репродуктивного та кардіального здоров'я у жінок групи високого ризику патології магістральних судин та коронарних артерій», яка виконувалась у відділенні акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ШАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», № держреєстрації: 0119U000147.

**Мета роботи** – знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з тромбоцитопеніями шляхом розробки комплексу діагностичних та лікувальних заходів.

### **Завдання дослідження.**

1. Провести ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з тромбоцитопенією, визначити основні причини несприятливих наслідків.

2. Провести аналіз психоемоційного стану жінок з тромбоцитопенією, оцінити якість їх життя, а також обґрунтувати копінг-стратегії вагітних з імунною тромбоцитопенією (ІТП), зокрема при тяжкому перебігу.

3. Визначити функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу та показника антитромбоцитарних антитіл у досліджуваних вагітних

4. Дослідити особливості матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, функціонального стану та особливостей структур фетоплацентарного комплексу у вагітних з даною патологією.

5. Розробити алгоритм діагностики та лікування при станах, що супроводжуються тромбоцитопенією для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень та вивчити його ефективність.

**Об'єкт дослідження** – перебіг вагітності, пологів у жінок з тромбоцитопенією.

**Предмет дослідження.** Стан системи згортання крові, імунний статус, психоемоційний стан, стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з тромбоцитопенією.

**Методи дослідження:** лабораторні, біохімічні, психологічні, імуноферментні, морфологічні та статистичні.

**Наукова новизна дослідження.**

Робота присвячена вирішенню конкретного науково-практичного завдання, що має, крім того, методичне та соціальне значення, яке полягає у зменшенні акушерських і перинатальних ускладнень, та покращенні якості життя в групі жінок з тромбоцитопенією при вагітності шляхом розробки алгоритму диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії при вагітності, лікування імунної тромбоцитопенії з поетапним контролем ефективності та клініко-лабораторної відповіді на лікування, індивідуальним психологічним супроводом вагітних.

Впровадження удосконаленого комплексу діагностично-лікувальних заходів диференціальної діагностики гестаційних та аутоімунних тромбоцитопеній дозволить лікарям первинної ланки провести необхідні діагностичні заходи, та, при виявленні ІТП, скерувати жінку на III рівень надання перинатальної допомоги, де їй надаватиметься адекватне лікування та контроль його ефективності.

Крім того, для закладів II-III рівня надання перинатальної допомоги, запропоновано алгоритм лікування ІТП, з урахуванням тяжкості захворювання та клініко-лабораторної відповіді на лікування. В даному алгоритмі враховано послідовність та ефективність застосування заходів, прийнятих для лікування ІТП в загальній популяції хворих, з урахуванням можливого несприятливого впливу медикаментів на стан плода.

Вперше розроблено алгоритм диференціальної діагностики гестаційної тромбоцитопенії від ІТП.

Вперше проведено аналіз психоемоційного стану жінок, які отримують довготривалу терапію під час вагітності, а також вперше оцінено якість життя

вагітних з тяжким перебігом ІТП та застосовано копінг-стратегії в даній групі жінок.

Вперше досліджено стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) у співставленні з гормонами ФПК у вагітних з ІТП з урахуванням тяжкості перебігу захворювання.

Вперше проведено аналіз гемостазіограм з деталізацією тромбоцитарної ланки згортання у жінок з ІТП у співставленні з рівнем антитромбоцитарних антитіл.

Розроблено комплекс діагностично-лікувальних заходів для вагітних з ІТП, придатний для використання в амбулаторній та стаціонарній ланках надання перинатальної допомоги.

Обґрунтовано індивідуальний підхід до медикаментозного та психологічного супроводу вагітності і пологів у жінок з ІТП, враховуючи ефективність лікувальних заходів.

**Практична значимість:** в результаті проведеної роботи буде встановлено критерії диференціальної діагностики гестаційної та аутоімунної тромбоцитопенії у вагітних. Запропонований алгоритм лікування ІТП залежно від тяжкості захворювання та клініко-лабораторної відповіді на лікування дозволить провести профілактику акушерських та перинатальних ускладнень в даній групі жінок.

#### **Впровадження результатів досліджень в практику.**

Розроблені алгоритми імплементовані в роботу лікувальних закладів України: Інститут клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології, м. Київ; КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» Харківської міської ради, гематологічне відділення; Львівський обласний клінічний перинатальний центр.

**Особистий внесок здобувача.** Автором сумісно з керівником визначено мету, задачі і напрямки роботи. Проведено клінічне обстеження вагітних жінок, проаналізовані сучасні літературні джерела, проведені патентні дослідження з

проблеми тромбоцитопенії у вагітних. Авторкою самостійно проведено формування груп дослідження, клінічні та інструментальні обстеження, первинну обробку результатів обстеження (клініко-лабораторних, інструментальних). Особисто пошукачем розроблений план роботи, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх відображення в опублікованих працях, отримано два свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір (Свідоцтво № 102040 про реєстрацію авторського права на науковий твір «Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії під час вагітності» від 26.01.2021р., Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір «Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії при вагітності» № 6288 від 18.08.2021р.).

#### **Апробація результатів дисертації.**

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2019р.), доповідь отримала диплом II ступеню; науково-практичній конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» присвяченій 10 річниці Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Київ, 2019р.); VI Міжнародному конгресі з гемостазіології, анестезіології і інтенсивної терапії Black Sea Pearl (Одеса, 2019р.), науково-практичній конференції «Кейс-марафон: вагітність та пологи» (Київ, 2021).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 191 сторінці тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 159 посилань, з додатками займає 23 сторінки. Робота ілюстрована 25 таблицями, 38 рисунками, які займають 27 сторінок.



**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ «ВАГІТНІСТЬ У ЖІНОК З**  
**ТРОМБОЦИТОПЕНІЄЮ»**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

На сьогоднішній день гематологічна патологія у вагітних є вагомою причиною акушерських та перинатальних ускладнень. Серед усіх захворювань цієї групи тромбоцитопенія займає друге місце після залізодефіцитної анемії та супроводжує від 5% до 12% вагітностей [1-7]. Тромбоцитопенія (ТРП) – це зниження числа тромбоцитів менше за  $150 \times 10^9/\text{л}$ .

Загальна тенденція зміни числа тромбоцитів під час вагітності відображена в дослідженні Reese J.A. et al. 2018 року, що було проведене серед 7351 жінок в Oklahoma University Medical Center в період між 2011 та 2014 роками. Суттєве зменшення рівня тромбоцитів було відмічене починаючи з I триместра та прогресувало разом з вагітністю у всіх жінок незалежно від расової приналежності та віку. Середня кількість тромбоцитів у кожному триместрі серед жінок з неускладненою вагітністю двійнями була суттєво нижчою, ніж при одноплідній вагітності. Мінімальний рівень тромбоцитів при неускладненій вагітності фіксується в терміні пологів, коли 9,9% жінок мають ТРП. Середня кількість тромбоцитів знижується на 17% порівняно з рівнем поза вагітністю [8]. За іншими даними зниження рівня тромбоцитів не перевищує 10% [1,9,10]. Тенденцію до більш вірогідного зниження рівня тромбоцитів та виникнення ТРП при багатоплідній вагітності підтримують Cines D.V., et al. [2,11]. Отже, при вихідному рівні тромбоцитів до вагітності ближче до нижньої границі норми, враховуючи описані тенденції, з високою вірогідністю буде мати місце ТРП.

Обсяг причин для тромбоцитопенії під час вагітності охоплює стани, для яких вона характерна поза вагітністю, а також додаються стани, асоційовані з вагітністю. Більшість авторів всю множину причин ділить на три основні групи. Перша – результат фізіологічних змін під час вагітності, що призводять до виникнення гестаційної тромбоцитопенії (ГТ) – 70-85% всіх ТРП [1-3,5,7]. Друга –

прояв специфічних для вагітності ускладнень – 20-21% [1,3-5,7,12]. Третя – ізольований, чи у складі комплексу, прояв захворювань, що передували вагітності або виникли незалежно від неї – до 7% [3,12,13]. В таблиці 1.1 відображений розподіл причин за описаними групами і додатково відокремлені стани з ізольованою ТРП.

Таблиця 1.1

### Причини ТРП під час вагітності

	Специфічні для вагітності ускладнення	Захворювання, що передували вагітності
Ізольована ТРП	Гестаційна ТРП	Імунна тромбоцитопенія (1-4%) Індукована медикаментами* (гепарин, антибіотики, антиконвульсанти, та ін.) Тип ІІв хвороби Вілебранда [3,14] Спадкова ТРП (<1%) [15]
ТРП поєднана з системними проявами	Прееклампсія (15-20%) HELLP синдром (<1%) Гостра жирова дистрофія печінки (<1%) [3] ДВЗ (внаслідок відшарування плаценти, затримки мертвого плода)	Системний червоний вовчак (СЧВ)*[16] Антифосфоліпідний синдром (АФС)*[17] Інфекції* (гепатити В, С, ВІЛ, цитомегаловірус, Helicobacter pylori, та ін.) Тромботична тромбоцитопенічна пурпура/Гемолітико-уремічний синдром Селезінкова секвестрація (хвороби печінки, тромбоз портальної вени, хвороби накопичення, та ін.)

		Харчові недостатності (фолатів, вітаміну В12, міді) Патологія кісткового мозку Онкогематологічні захворювання ДВЗ з неакушерських причин (онкологічні захворювання, позаматкова інфекція)
Примітка. * - вторинна імунна ТРП.		

Імунна тромбоцитопенія – лідер серед причин ТРП із групи захворювань, що передували вагітності, обумовлює 1-4% ТРП [3,4]. До вторинних імунних тромбоцитопеній відносяться ТРП внаслідок СЧВ, АФС, інфекційних процесів чи спричинена медикаментами (найбільш вагома гепарин-індукована ТРП), в сукупності обумовлюють <1% ТРП [3]. Вірусні інфекції є важливою причиною ТРП і поза вагітністю, але рання діагностика під час вагітності дає можливість попередити вертикальну передачу [1]. Спадкові ТРП рідкісні, відповідальні за <1% ТРП при вагітності, включають МҮН-9 аномалії, з типовими змінами в мазку крові – гігантські тромбоцити, тільця Деле в нейтрофілах [1,18]. Аномалія Мей-Хеггліна серед інших частіше виявляється при вагітності. До спадкових ТРП відноситься вроджена недостатність кісткового мозку (анемія Фанконі). Важливим є сімейний анамнез щодо неоясненої ТРП у більше, ніж двох родичів першої лінії спорідненості [1]. Вроджена ТРП часто супроводжує хромосомні аномалії – трисомію 18-ї, 21-ї, 13-ї хромосом [12]. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), гемолітико-уремічний синдром (ГУС), HELLP синдром – стани, об'єднані проявом мікроангіопатичної гемолітичної анемії (МАГА), обумовлюють <1% ТРП [8,12]. Відоме явище псевдотромбоцитопенії, так званого EDTA-артефакту. EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота) – широкоживаний наповнювач вакутайнерів. Дане явище зустрічається в 0,07-0,2% випадків. Обумовлене агрегацією тромбоцитів під впливом EDTA з наростанням псевдотромбоцитопенії з часом зберігання зразку [19]. Для виключення псевдотромбоцитопенії необхідним є

повтор дослідження із використанням вакуутайнера з гепарином чи цитратом та обов'язковим дослідженням мазку крові з підрахунком тромбоцитів [1,12,19,20].

В дослідженні Resse J.A. et. al. аналіз даних щодо динаміки зміни тромбоцитів по групах виявив ТРП в терміні пологів в групі з передіснуючими вагітності захворюваннями в 19,8%, з ускладненнями вагітності в 11,9%, що суттєво вище за відповідне значення в групі з неускладненою вагітністю (9,9%). В групі з ускладненнями вагітності на фоні тенденції до зниження тромбоцитів протягом I та II триместрів в III триместрі відмічене більш виражене зниження. В групі з передіснуючими захворюваннями рівень тромбоцитів  $<80 \times 10^9/\text{л}$  виявили в 8,6% випадків, основною причиною стала ІТП (54,2%). В групі з неускладненою вагітністю тромбоцити  $<100 \times 10^9/\text{л}$  виявлені в 1%, при рівні тромбоцитів  $<80 \times 10^9/\text{л}$  тільки в 0,1% не було інших причин окрім гестаційної ТРП [8]. Даний факт свідчить на користь того, що при виявленні ТРП з рівнем тромбоцитів  $<80 \times 10^9/\text{л}$  необхідно провести ретельний пошук причин, оскільки гестаційна ТРП є менш вірогідною.

За рівнем тромбоцитів ТРП ділиться на легку ( $100-150 \times 10^9/\text{л}$ ), помірну ( $50-100 \times 10^9/\text{л}$ ) та тяжку ТРП ( $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) [13,21].

Легка ТРП не асоціюється з материнськими чи перинатальними ризиками [21,22,23]. Число тромбоцитів  $<100 \times 10^9/\text{л}$  зустрічається менше, ніж в 1% випадків [3,22]. Потенційно небезпечним з огляду на геморагічні ускладнення є рівень тромбоцитів  $<30 \times 10^9/\text{л}$ , при рівні  $<10 \times 10^9/\text{л}$  є ризик спонтанних кровотеч [23,24]. При дослідженні в групах вагітних з помірною і тяжкою ТРП відсоток таких жінок склав 1,14% [21] та 0,54% [22], лідерами серед причин ТРП були гестаційна ТРП (59,3%) та ІТП (11,05%), але зросла масова частка таких станів як преєклампсія, HELLP синдром, ДВЗ синдром, ТТП, гостра жирова дистрофія печінки (ГЖДП), та ін. [21]. Аналіз перинатальних наслідків виявив більші ризики передчасних пологів, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), відшарування плаценти, індукції пологів, кесаревого розтину, низького балу по шкалі Апгар при народженні, мертвонародження, необхідності трансфузії препаратів крові. Гірші перинатальні наслідки асоційовані з преєклампсією, HELLP синдромом, ДВЗ синдром, ТТП, ГЖДП, мієлопроліферативними

захворюваннями, тоді як пацієнтки з ГТ та ІТП мали задовільні результати вагітності [21,22]. При помірній і тяжкій ТРП зменшується вірогідність потенційно доброякісного стану - гестаційної ТРП, особливо при рівні тромбоцитів  $<70 \times 10^9/\text{л}$  [21]. При виявленні тромбоцитів  $<100 \times 10^9/\text{л}$  необхідним є пошук першопричини для вирішення питання про призначення етіопатогенетичного лікування, прорахунку материнських та перинатальних ризиків, часу та виду розродження. Тяжка тромбоцитопенія є скоріше ознакою, а не причиною загрожуючих медичних станів [21].

В деяких публікаціях запропонований діагностичний алгоритм пошуку при виявленні ТРП під час вагітності [5,12]. Перелік діагностичних заходів при виявленні у вагітної ТРП повинен включати наступні пункти. Збір анамнезу стосовно рівня тромбоцитів до вагітності, під час попередніх вагітностей та поза ними; рівень тромбоцитів новонароджених від попередніх вагітностей; наявність діагнозів, що можуть спричинити ТРП (ІТП, СЧВ, АФС, та ін.); при попередньо встановленому діагнозі ІТП – чутливість до терапії кортикостероїдами, в/в імуноглобулінами (Ig); сімейний анамнез стосовно ТРП; наявність факторів ризику інфекційних захворювань – ВІЛ, вірусних гепатитів В, С [1]; ліки, що застосовувались протягом останніх трьох тижнів чи однократно перед виявленням ТРП [1,12]. Фізикальне обстеження має на меті виявити ознаки геморагічного синдрому (петехії, крововиливи на слизових оболонках, синці, та ін.), спленомегалію, лімфаденопатію як прояв захворювань, що можуть спричинити ТРП, фізичні аномалії як прояв спадкових захворювань, асоційованих з ТРП [1]. Лабораторні обстеження згідно Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (2019) та Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy (2013) розділені на рекомендовані, рекомендовані за клінічною необхідністю та не рекомендовані, відображені у таблиці 1.2

## Перелік лабораторних обстежень при ТРП у вагітної

Рекомендовані	Кількісний аналіз крові Число ретикулоцитів Дослідження мазку крові з ручним підрахунком тромбоцитів Тести печінкової функції (білірубін, альбумін, загальний білок, ЛДГ, АСТ, АЛТ) Тести функції щитовидної залози Тести ниркової функції Коагулограма (протромбіновий час, АЧТЧ, фібриноген) Серологічне дослідження на ВІЛ, гепатити В, С
Рекомендовані за клінічною необхідністю	Антифосфоліпідні антитіла Антинуклеарні антитіла Тестування на H.pylori Пряма проба Кумбса Кількісний рівень Ig Тестування на хворобу Вілебранда II типу
Не рекомендовані	Антитромбоцитарні антитіла Дослідження кісткового мозку Рівень тромбопоетину Дослідження зразків фетальної крові

Результати лабораторних досліджень в сукупності з клінічною картиною дозволять провести диференційний діагноз між станами, що характеризуються ТРП.

Знахідки при мікроскопічному дослідженні мазку крові роблять свій вклад в диференціальну діагностику. Гігантські тромбоцити свідчать про спадкові тромбоцитопенії [1,5]. Шистоцити є проявом МАГА, до якої відносяться ТТП, ГУС, HELLP синдром [5,12]. Наявність бластів, ядерних еритроцитів, дакріоцитів

свідчить про патологію кісткового мозку. Мікросфероцити, аглютинація еритроцитів є свідченням аутоімунної гемолітичної анемії. Лімфоцитоз, атипові лімфоцити, токсична зернистість свідчить про інфекційне ураження [5].

Гестаційна тромбоцитопенія, також має назву «випадкова ТРП вагітності», найбільш часта причина ТРП при вагітності – 70-85% [1,2,3,25].

Патогенез не до кінця з'ясований. Фізіологічні зміни, що притаманні вагітності – гемодилуція, підвищене руйнування тромбоцитів [1,26,27] частково пояснюють ГТ. В нормі до третини циркулюючих тромбоцитів транзиторно кумулюються в селезінці з причини низькошвидкісної циркуляції в синусоїдах, під час вагітності розмір селезінки може збільшуватися до 50%, що також спричинить зменшення кількості тромбоцитів [8,28]. Плацентарний кровотік має спільні риси з селезінковим, що обумовлює можливість накопичення тромбоцитів в тканині плаценти [12,29], а збільшення площі плацентарної тканини при багатоплідній вагітності може пояснювати нижчі показники тромбоцитів порівняно з одноплодовою [30]. Дане твердження підтверджено патогістологічним дослідженням плацентарної тканини, що виявило скупчення тромбоцитів в перивельозному фібриноїді [31].

Характеристики ГТ: 1. Може виникати в будь-якому терміні, частіше в середині II, в III триместрах [25,26]; 2. Число тромбоцитів зазвичай вище  $70-80 \times 10^9/\text{л}$  [1,2,3,26]. Однак, є дані окремих випадків з числом  $<33 \times 10^9/\text{л}$  [32,33]. Діагноз в таких випадках встановлюється при виключенні інших причин для ТРП та підтверджений ретроспективно з тривалим катамнестичним спостереженням; 3. Асимптоматичний перебіг без анамнезу кровотеч [26]; 4. Анамнез не обтяжений щодо ТРП поза вагітністю [5,26]; 5. Рівень тромбоцитів повертається в нормальні межі протягом 1-2 місяців після пологів [1,2,5,26] до 12 тижнів [21,23,34]; 6. Не є імуноопосередкованим станом, тому не є потенційно небезпечною для плода [1,25]. Неонатальна ТРП спостерігається в 0,1-2,3% випадків, є легкою [2,26]; 6. Не відповідає на терапію кортикостероїдами чи в/в імуноглобулінами (Ig) при спробі лікування в тяжкої ТРП [2,35]; 7. Не має специфічного лабораторного тесту. Є діагнозом виключення.

При аналізі вірогідності повтору ГТ при наступних вагітностях, виявлено, що жінки з ГТ в попередній вагітності мають в 14 разів вищу вірогідність повтору при наступній [8].

Як приклад атипового перебігу ГТ - випадок тяжкої ТРП з катamnестично підтвердженим діагнозом гестаційної ТРП, описаний Ramadan M.K. et al. Першовагітна, 17 років госпіталізована в пологове відділення в терміні 40 тиж+3 дні з відходженням навколоплідних вод та початком пологів. Тромбоцити -  $33 \times 10^9/\text{л}$ . В 13 тижнів рівень тромбоцитів -  $188 \times 10^9/\text{л}$ . В її чи сімейному анамнезі не було кровотеч, ТРП, прийому ліків. Проявів геморагічного синдрому не було, фізикальне обстеження не виявило порушень. Лабораторні дані виключили ДВС синдром, інфекції, аутоімунні стани, печінкову дисфункцію. Пологи кесаревим розтином під загальною анестезією з приводу дистоції. Перед операцією трансфузія 1 дози тромбоцитів від 1 донора. Операція без геморагічних ускладнень. Через 12 годин, тромбоцити -  $70 \times 10^9/\text{л}$ , 6й день -  $139 \times 10^9/\text{л}$ , виписана. Тромбоцити новонародженого -  $157 \times 10^9/\text{л}$ . Через 3 місяці лапароскопічна холецистектомія, тр.-  $188 \times 10^9/\text{л}$  до та  $195 \times 10^9/\text{л}$  після операції. Через 2 роки повторно завагітніла. Контроль рівня тромбоцитів здійснювався щомісяця. В 35 тижнів -  $120 \times 10^9/\text{л}$ , 36 тижнів -  $99 \times 10^9/\text{л}$ . 36 тижнів+6 днів з початком перейм та рівнем тромбоцитів  $77 \times 10^9/\text{л}$  госпіталізована. Розроджена кесаревим розтином, без особливостей під загальною анестезією. Через 12 годин тромбоцити -  $89 \times 10^9/\text{л}$ , 3й день -  $120 \times 10^9/\text{л}$ , виписана. Тромбоцити новонародженого  $216 \times 10^9/\text{л}$ . Катamnестично через 2 роки здорова з нормальним рівнем тромбоцитів. Діагноз саме гестаційної ТРП ретроспективно підтверджено довготривалим катamnезом [32].

Наступними за частотою виникнення ТРП при вагітності виступають преєклампсія (ПЕ), HELLP синдром. Гіпертензивні розлади під час вагітності посідають одну з лідерських позицій серед причин материнської та перинатальної захворюваності. Дане ускладнення виникає в 2-8% вагітностей [34]. Згідно критеріїв преєклампсії The American College of Obstetricians and Gynecologists тромбоцитопенія з кількістю тромбоцитів  $<100 \times 10^9/\text{л}$  включена до переліку ознак преєклампсії та тяжкої преєклампсії [34]. ПЕ друга найбільш часта причина ТРП,



обумовлює 21% ТРП в терміні пологів [5]. Тромбоцитопенія супроводжує ПЕ в 15% випадків [12]. Близько 50% жінок з ПЕ будуть мати ТРП з тромбоцитами  $>100 \times 10^9/\text{л}$  [2], тромбоцити  $<50 \times 10^9/\text{л}$  очікуються менше ніж в 5% випадків ПЕ [5]. Патогенез ТРП при ПЕ не з'ясований, є припущення, що вивільнення скомпрометованим синцитіотрофобластом плаценти екстрацелюлярних везикул може підсилювати активацію тромбоцитів [36], накопичення їх в плацентарному судинному руслі, вивільнення ними тирозинкінази, яка разом з ініційованим екстрацелюлярними везикулами запальним каскадом в клітинах трофобласту сприяють проявам прееклампсії [37]. HELLP (гемоліз, підвищенні печінкові ферменти, знижені тромбоцити) синдром – найтяжча форма ПЕ зустрічається в 10-20% тяжких прееклампсій [5], в 0,5-0,9% серед всіх вагітних [38]. 15% випадків HELLP синдрому атипові, що не мають гіпертензивних проявів чи протеїнурії [34]. Критеріями постановки діагнозу є ЛДГ  $\geq 600 \text{МО}/\text{л}$ , підвищення АСТ, АЛТ підвищені вдвічі за верхню межу норми, тромбоцити  $<100 \times 10^9/\text{л}$  [5,34]. Дана патологія відноситься до мікроангіопатичних гемолітичних анемії з типовими лабораторними проявами: наявність фрагментів еритроцитів в мазку крові (шистоцитів), гіпербілірубінемія, зниження гаптоглобіну, підвищення ЛДГ [5,12]. В 70% виникає в III триместрі вагітності, в 30% перша презентація чи прогресування в післяпологовому періоді [5,34]. Розгорнута клінічна картина ДВЗ синдрому рідко настає, але окремі прояви можуть спостерігатися в 10% випадків і означати прогресування захворювання [2]. Гіпертензивні розлади асоційовані з більш вираженою ЗВУР. Випадки значних кровотеч серед жінок з ТРП асоційовані з ДВЗ чи HELLP синдромом [21]. Єдиним лікувальним заходом є розродження. Очікувальна тактика можлива при терміні гестації  $<34$  тижнів з метою дозрівання легень плода шляхом введення бетаметазону, якщо дозволяє стабілізований клінічний стан вагітної. При погіршення з боку матері – зміна ментального статусу чи прогресування ДВЗ синдрому з розвитком кровотечі необхідне термінове розродження з застосуванням плазмових факторів згортання та трансфузією донорських елементів крові за показаннями [2,23]. Тромбоцитопенія новонародженого від матері з гіпертензивними розладами є рідкісною і частіше

обумовлена передчасним народженням та його ускладненнями [2,23]. Клінічне і лабораторне покращення настає протягом 48-72 годин, що критерієм диференціального діагнозу з тромботичними мікроангіопатіями, до яких відносять ТТП та ГУС [2,12].

Гостра жирова дистрофія печінки. Ускладнення, що вражає з частотою 1 на 5000-10000 вагітностей [2,23], більш характерне для III триместру, вірогідніше при багатоплідній вагітності [2,39]. Патогенез полягає в спадковому дефекті мітохондріального  $\beta$ -окисленні жирних кислот, у 20% плодів виявлено недостатність довголанцюгової-3-гідроксиацил КоА дегідрогенази (LCHAD). Даний дефект є аутосомно-рецесивним з 25% вірогідністю успадкування, що призводить до накопичення метаболітів LCHAD, вироблених плодом та плацентою, які є гепатотоксичними для материнського організму [2]. Клінічні прояви включають нудоту та блювоту (75%) [2], біль в правому підребір'ї та інші критерії ПЕ (50%) [2,5], також можливі ментальні зміни, холестатичні прояви [23]. Лабораторні зміни можуть включати слабкі прояви мікроангіопатичного гемолізу, значні цифри печінкових трансаміназ (можуть перевищувати 1000 Од/л), гіпербілірубінемія за рахунок кон'югованої фракції (>85 мкмоль/л), метаболічний ацидоз, підвищення креатиніну (свідчення гострого враження нирок) [5]. Зниження плазмового антитромбіну III може бути раннім маркером [2]. В багатьох випадках коагулопатія диспропорційно тяжча за печінкову дисфункцію [2]. Гіпоглікемія – ключовий момент діагностики, оскільки відсутня при патологіях зі спорідненою клінічною картиною [2,5]. Складною є дифдіагностика з HELLP синдромом [2,5]. Для ГЖДП окрім гіпоглікемії характерним є енцефалопатія та частіша асоціація з ДВЗ синдромом [2]. ТРП часто супроводжує ГЖДП, але не часто тяжка [2,5]. Ризик смерті плода складає 15%, материнська смертність <5% [23]. Лікування полягає в підтримуючих заходах по відновленню гіпоглікемії, електролітного дисбалансу та коагулопатії із застосуванням трансфузії елементів крові, свіжозамороженої плазми та концентрату антитромбіну III за показаннями з наступним розродженням незалежно від гестаційного віку [2,23]. Ризик повторення при наступній вагітності 25% [2].

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) та гемолітико-уремічний синдром (ГУС) відносять до неасоційованих з вагітністю тромботичних мікроангіопатій. Маючи спільні риси клінічної картини з ПЕ та HELLP синдромом потребують ретельної дифдіагностики, оскільки передбачають радикально різні підходи до лікування. ТТП/ГУС виникають з частотою ~ 1 на 25000 вагітностей [5]. Спільними рисами є прояви мікроангіопатичної гемолітичної анемії, тромбоцитопенії навіть до тяжкої, неврологічна симптоматика. Гостре ураження нирок характерне для ГУС. Лихоманка, що описувалась як одна із характеристик ТТП більш характерна для до плазмозамінної ери [12]. Ключовою відмінністю від ускладнень вагітності зі схожою клінічною картиною є відсутність клінічного і лабораторного покращення протягом 48-72 годин після розродження [2,12].

ТТП – гостра рідкісна потенційно загрожуюча життю патологія, що проявляється тромбоцитопенією, гемолітичною анемією та наслідками мікрovasкулярного тромбозу, обумовлені недостатністю ферменту дезинтегрин та металопротеїназа з тромбосподином типу 1 мотивом, учасник 13 (ADAMTS 13) [40]. Метою ADAMTS 13 є відщеплення фрагментів від мультимерної молекули фактора Вілебранда, розташованого на ендотеліальній клітині, тим самим регулюючи його активність. Вроджена форма обумовлена генетичним дефектом, має назву синдрому Апшоу-Шульмана [12,23]. Частіше зустрічається набута форма недостатності ADAMTS 13, обумовлена аутоімунною нейтралізацією фермента [5,12,40]. Половина гострих випадків ТТП виявляється у жінок репродуктивного віку [40]. Вагітність визнана стимулюючим фактором прояву вроджених форм чи загострення набутих [12,40,41,42]. 10% жінок з набутими формами та від чверті до половини з вродженими мають дебют захворювання протягом вагітності [2,43,44]. Ключовим моментом діагностики є виявлення зниженої активності ADAMTS 13 <10% [2,12,45]. ТТП проявляється частіше в другій половині вагітності чи післяпологовому періоді [2,40,43,46,47]. Клінічна картина має багато спільного з тяжкою ПЕ, що ускладнює дифдіагностику в пізніх термінах вагітності. Клінічні прояви включають явища МАГА, тромбоцитопенію, неврологічні порушення (слабкість, афазія, зміни ментального статусу), можлива ниркова недостатність та

лихоманка [2]. При ТПІ з рівнем тромбоцитів  $<20 \times 10^9/\text{л}$  та наростаючою неврологічною симптоматикою при невідповідності критеріям ПЕ чи HELLP синдрому ТПІ стає більш вірогідним діагнозом [2,48]. Для диференціації від дуже близького за клінічними проявами атипового ГУС необхідно прийняти до уваги значну ТПІ (тромбоцити  $<20 \times 10^9/\text{л}$ ), відсутність гострої та прогресуючої ниркової недостатності, вираженість неврологічної симптоматики, яка не пояснюється тяжкістю ниркової недостатності [2,12]. Визначення активності ADAMTS 13 є часозатратним, а своєчасно розпочата терапія дозволяє знизити материнську смертність на 80-90%, тому сукупність клініко-лабораторних даних має важливу роль [2,12]. Розродження не має ключового значення для покращення ТПІ/ГУС, на відміну від ПЕ, HELLP синдрому, тому при відсутності покращення протягом 48-72 годин діагноз тромботичних мікроангіопатій стає більш вірогідним [2,12,48,49]. Фізіологічне зниження активності ADAMTS 13 та зростання фактору Вілебранда типові для фізіологічного перебігу вагітності [2,12]. Зниження активності ADAMTS 13 характерне також для ДВЗ-синдрому, ГУС, ПЕ, HELLP синдрому, але в межах 10-50% [5,12]. Лікування полягає в плазмозамінній терапії для набутої форм ТПІ та інфузії плазми при вродженій ТПІ [2,12,50]. Вагітність не знижує ефективність даного лікування. Фетальні втрати характерні для I, II триместрів з причини плацентарної ішемії [2,40]. При своєчасному та правильному лікуванні результат вагітності успішний [2,12,40]. Ризик повторення при наступних вагітностях близько 50% [2,40,49]. Генетичне дослідження є важливим для підтвердження вродженої форми ТПІ та диференціації від набутої, з метою вирішення питання щодо необхідності імуносупресивної терапії, необхідної для набутої форми [40,51]. Перед настанням вагітності чи на ранніх термінах необхідним є визначення активності ADAMTS 13 для вибору оптимальної частоти інфузії плазми для вродженої ТПІ та заміни для набутої ТПІ. Під час вагітності частота регулюється числом тромбоцитів та рівнем ЛДГ [2,23,40]. Жінки з ТПІ під час вагітності мають підвищений ризик ПЕ в наступну вагітність [41].

ГУС в 90% випадках викликаний Шига-токсин продукуючими мікроорганізмами (*Escherichia coli* O157:H7 та O104:H4, *Shigella dysenteriae*),

показним симптомом є діарея з домішками крові [5,12]. Для вагітних в більшій мірі важливим є атиповий ГУС (аГУС), в основі якого лежить генетична мутація протеїнів, що регулюють альтернативний шлях системи комплементу [2,5,12,23,52]. 10-20% жінок мають дебют захворювання під час вагітності, більшість мали неускладнену попередню вагітність [52]. В 80% випадків аГУС виникає в післяпологовому періоді [2,12]. Характерними для аГУС є прогресуюча ниркова недостатність, тромбоцитопенія ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ ), ознаки МАГА при відсутності критеріїв ПЕ/HELLP синдрому [2]. Дифдіагностика від ТТП складна допоки ниркова недостатність не стане ведучою ознакою [2,12]. В 2/3 випадках діагноз підтверджений генетичним визначенням мутації [52]. Оскільки генетичне тестування займає час, а деякі мутації можуть бути класифіковані як «невизначеної значимості» [53], даний діагностичний захід може бути застосований для обґрунтування необхідності довготривалого та коштовного спостереження і лікування, прогнозування ризиків при наступній вагітності та консультування інших членів родини [2]. Лікувальним заходом є плазмаферез до моменту виключення конкуруючого діагнозу ТТП. 80% жінок, що перенесли аГУС потребуватимуть діалізу, у 60-70% розвивається кінцева стадія ниркової недостатності [2,52]. При підтвердженні діагнозу етіотропним лікуванням є застосування антикомплементарної терапії - анти-С5 антитіла – екулізумабу [2,12,54,55]. Його безпечність досліджувалась при пароксизмальній нічній гемоглобінурії, ускладнення з боку плода не доповідались, метаболіти відсутні в грудному молоці [2,56]. Підтримуюча терапія включає діаліз [2,12,23]. Ризик фетальної втрати 10-20% з причини мікротромбозу судин плацентарного кровотоку [51,52]. Ризик повтору в наступну вагітність 10-30% та обумовлений вродженими мутаціями [2,57].

Рання діагностика та початок терапії мають вирішальне значення для ТТП/ГУС, оскільки фатальні події відбувається протягом 24 годин з моменту маніфестації при відсутності лікування, терапевтичні заходи повинні бути розпочаті як тільки найбільш вірогідний діагноз визначений [5,12].

В таблиці 1.3 відображені ознаки диференціальної діагностики станів, що характеризуються проявами мікроангіопатій [2,5,39,58,59].

Таблиця 1.3

**Диференціальна діагностика асоційованих з вагітністю станів з ознаками мікроангіопатій**

<b>Ознака</b>	<b>ПЕ</b>	<b>HELLP</b>	<b>ГЖДП</b>	<b>аГУС</b>	<b>ТТП</b>
<b>Гіпертензія</b>	+++	+++	+	++	+
<b>Протеїнурія</b>	+++	++	+/-	+++	+/-
<b>Нудота/блювота</b>	+	+	++	+/-	+/-
<b>Біль в животі</b>	+/-	++ (в правому підребір'ї)	++	+/-	+/-
<b>Жовтуха</b>	+/-	+/-	++	+/-	+/-
<b>Неврологічна симптоматика</b>	+(головний біль)	+(головний біль)	+	+/-	++ (слабкість, афазія)
<b>ТРП</b>	+	+++ ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ )	+	+++ ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ )	+++ ( $<20 \times 10^9/\text{л}$ )
<b>Гемоліз</b>	+/-	+++	+	+++	+++
<b>Гіпербілірубінемія</b>	+/-	+++	+++	+++	+++
<b>Ураження нирок</b>	+/-	+	++	+++	+
<b>ДВЗ-синдром</b>	+/-	++	+++	+/-	+/-
<b>Гіпоглікемія</b>	-	-	+++	-	-
<b>Підвищення трансаміназ</b>	+	+++	+++	+/-	+/-
<b>ЛДГ</b>	+	+	+++	+/>+++	+/>+++
<b>Активність ADAMTS 13</b>	нормальна	нормальна	$>30\%$	$>20-30\%$	$<10\%$

Час дебюту	III триместр	III триместр	III триместр	після пологів	II, III триместр
Примітка. Ступінь вираженості ознаки: (+/-) - 0-20% випадків, (+) - 20-50% випадків, (++) - 50-80% випадків, (+++) - 80-100% випадків.					

Прикладом алгоритму дифдіагностичного пошуку при ТРП, що виникла в післяпологовому періоді на фоні передіснуючої ІТП може слугувати клінічний випадок, описаний Al-Husban N., Al-Kuran O. З метою переведення одиниць виміру використаний медичний калькулятор [60].

Тридцятирічна першовагітна зі спонтанною вагітністю після 8 років первинного безпліддя, 6 невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. В анамнезі ІТП з призначеною при встановленні діагнозу невеликою дозою орального преднізолону з наступною поступовою відміною та багаторічним періодом без необхідності лікування. Шкідливих звичок не було. На момент настання вагітності рівень тромбоцитів  $50 \times 10^9/\text{л}$ . З 26 тижнів порушення толерантності до вуглеводів, кореговане призначенням метформіну 850 мг двічі на добу. В 30 тижнів тромбоцити  $30 \times 10^9/\text{л}$ , без клінічних проявів. Призначено 15 мг орального преднізолону. В 31 тиждень тромбоцити  $28 \times 10^9/\text{л}$ , доза преднізолону збільшена до 30 мг/добу. Визначені вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, антитіла до  $\beta$ -2 глікопротеїну-1, СЧВ виключений. В 33 тижні тромбоцити  $56 \times 10^9/\text{л}$ , до 34 тижнів доза преднізолону поступово зменшена до 15 мг. В 35 тижнів тромбоцити  $45 \times 10^9/\text{л}$ , нормальний показник гемоглобіну (Hb). В 36 тижнів передчасний розрив плодових оболонок. Дані фізикального та лабораторного дослідження в межах норма за виключенням тромбоцитопенії -  $33 \times 10^9/\text{л}$ . Вагітна наполягала на розродженні кесаревим розтином. В/в введено 500 мг метилпреднізолону та в/м 1500 МО анти-D імуноглобуліну з метою швидкого підвищення рівня тромбоцитів. Через шість годин проведений кесарів розтин під спінальною анестезією, жінка категорично відмовилась від загального знеболення. Здоровий новонароджений вагою 2300 г з нормальним рівнем тромбоцитів. З метою тромбoproфілактики призначений низькомолекулярний гепарин (НМГ) через 12

годин після операції. В 1у добу після операції тромбоцити  $46 \times 10^9/\text{л}$ , Нь – 96г/л. Призначено 30 мг преднізолону. На 2у добу з'явилися екхімози навколо післяопераційної рани. Тромбоцити  $52 \times 10^9/\text{л}$ . Протягом доби синці та екхімози поширилися на нижню частину живота та верх стегон. На 3-й день екхімози займали надлобкову ділянку, область вульви, боки та стегна, з'явилися скарги на потиличний головний біль, який купований простими анальгетиками. Ультразвукове дослідження не виявило гематом. Нь – 88г/л. Тромбоцити  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Білірубін 17мкмоль/л, пряма фракція 5,97мкмоль/л. Загальний білок 55,6г/л. АЛТ 28,31 Од/л, АСТ 48,19 Од/л. Гамма глутамілтрансфераза (ГГТ) 32,99 Од/л. ЛДГ 1265,75 Од/л. Гаптоглобін 100мг/л. Негативні пряма та непряма проби Кумбса. В мазку крові виявлені декілька шистоцитів, 1-2 ядерних еритроцита на 100 лейкоцитів, тромбоцитопенія з великими формами. В/в введено три ампули комплексу сахарози заліза, призначені пероральна форма. На 4-у добу при відсутності гіпертензії, фокальних неврологічних проявів турбував потиличний головний біль, параметри коагулограми, феритину в нормі, загальний білірубін, пряма фракція та ЛДГ мали тенденцію до підвищення. Тромбоцити новонародженого в нормальних межах. На 5-у добу визначалися значні синці та екхімози. Призначено мікофенолат мофетіл 360мг двічі на добу в комбінації з преднізолоном. На 6-й день екхімози займали весь живіт, боки, стегна, ноги, нижню частину спини. Нь 83г/л. Лейкоцити  $16,6 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцити  $50 \times 10^9/\text{л}$ . ЛДГ 1721,66 Од/л. Нормальні показники білірубіну, глікемії, Са, К, сечовини, креатиніну. Протеїнурія 1+. В/в введено дві ампули комплексу сахарози заліза. Преднізолон збільшено до 1мг/кг/добу. На 7-й день без динаміки. Враховуючи високу імовірність ТТП, проведено дослідження ADAMTS 13, результат 11%. На 8-й день синці та екхімози стали інтенсивнішими на фоні гарного самопочуття. В мазку крові виявлена множина шистоцитів. Враховуючи дуже імовірний діагноз ТТП, розпочата інфузія 5 доз свіжозамороженої плазми (СЗП). Через 8 годин тромбоцити  $76 \times 10^9/\text{л}$ . Геморагічний синдром почав регресувати наступного дня. Розпочато плазмаферез. Перша сесія проведена з 10 одиницями СЗП та 4 одиницями кріопреципітату. Лабораторні показники в нормі. Наступного дня екхімози та синці



зменшились. ЛДГ 947,81 Од/л, нормальні рівні креатиніну, електролітів, білірубину, АЛТ, АСТ, ГГТ, показників коагулограми. Після другої сесії плазмаферезу тромбоцити  $60 \times 10^9$ /л, Нь 99г/л, ЛДГ 821,84 Од/л. Після третьої сесії, ADAMTS 13 >19%. Проведено ще три сесії плазмаферезу (сумарно шість) в комплексі з преднізолоном та мікофенолат мофетілом з наступним призначенням ретуксимабу 500мг. ЛДГ 659,87 Од/л, тромбоцити  $100 \times 10^9$ /л, Нь 111г/л, регрес геморагічного синдрому. Виписана з рекомендаціями продовжити прийом преднізолону та мікофенолат мофетілу. В амбулаторному режимі отримала ще одну дозу ретуксимабу. На четвертому тижні післяпологового періоду тромбоцити  $130 \times 10^9$ /л, Нь 128 г/л. Після 6 тижнів розпочато зниження дози преднізолону до повної відміни. Через 10 тижнів післяпологового періоду пацієнтка стала безсимптомною, з тромбоцитами  $92 \times 10^9$ /л, відмінений мікофенолат мофетіл. Через 6 місяців та через рік жінка залишалась безсимптомною, з помірною тромбоцитопенією [61].

Гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГІТ) – найбільш значиме негеморагічне ускладнення при лікуванні гепарин-вмісними препаратами [62]. Виникає з частотою від <0,1% до 7% серед контингенту пацієнтів, які застосовують нефракціонований гепарин (НФГ) чи низькомолекулярний гепарин (НМГ) та залежить від типу гепарину, тривалості застосування [63]. Серед вагітних частота даного ускладнення вкрай низька (<0,1%) [64]. Вірогідність ГІТ при використанні НФГ в 10 разів вища, ніж для НМГ [62,63], однак, дана залежність прослідковується для профілактичних доз та нівелюється при терапевтичних дозах [62]. На фоні зниження числа тромбоцитів, ГІТ, парадоксально, є станом підвищеного тромбогенного ризику, з частотою виникнення тромбозу від третини до половини випадків – венозного, артеріального чи мікросудинного [62]. При відсутності відповідного лікування ризик тромбозу зростає до 50% [64]. Летальність при ГІТ становить від 5% до 10% [63]. В основі патогенезу лежить утворення імуноглобулінів класу G В-лімфоцитами до комплексу, утвореного тромбоцитарним фактором 4 (PF4), вивільненим із  $\alpha$ -гранул тромбоцитів, та гепарином. Fc сегмент IgG з'єднується з Fc $\gamma$  RIIa-рецепторами тромбоцитів,

активує їх, що призводить до агрегації та споживання тромбоцитів, запуску коагуляційного каскаду. Ці антитіла також активують моноцити, ендотеліальні клітини, що призводить до підвищеної експресії тканинних факторів та продукції тромбіну [62,64]. Вірогідність ГІТ розраховується за шкалою 4Т [65] чи Експертною шкалою вірогідності ГІТ [66]. Обов'язковим є серологічне підтвердження діагнозу [63,64]. Першочерговим лікувальним заходом є відміна гепарин-вмісного препарату та заміна його на гепарин-вмісним, що дозволяє знизити ризик тромбозу на 50% [63,64]. American Society of Hematology 2018 року пропонувало такий перелік альтернативних препаратів: аргатробан, бівалірудин, данапароїд, фондапаринукс, апіксабан, дабігатран, рівароксабан [63]. Останні три не застосовуються при вагітності. Оскільки дана патологія у вагітних зустрічається вкрай рідко, літературні дані щодо препаратів для терапії ГІТ при вагітності обмежені. В дослідженні Chaudhary R.K. et al. відображені результати лікування ГІТ у 12 вагітних лепірудином, данапароїдом, фондапаринуксом, аргатробаном, застосовувався бриджинг на антагоніст вітаміну К (варфарин), лікування визнане ефективним [67]. Mauermann E. Et al. описаний випадок успішного лікування ГІТ у вагітної фондапаринуксом [64]. Mehta R. Et al. описує випадок успішного лікування ГІТ в I триместрі ліперидуном з наступним бриджингом на варфарин [68]. Woo Y.L. et al описують два випадки ГІТ під час вагітності із застосуванням данапароїду антенатально та варфарину постнатально [69]. Lindhoff-Last E., et al. пропонують данапароїд як препарат вибору в лікуванні ГІТ у вагітних з причини його низького проникнення крізь плаценту, варфарин у вікні 12-36 тижнів з поверненням до данапароїду в терміні пологів з метою попередження геморагічних ризиків матері та плода, в післяпологовому періоді рекомендують варфарин, оскільки він не є протипоказаним при грудному вигодовуванні [70]. Mauermann E. Et al. визначають данапароїд, фондапаринукс, аргатробан, бівалірудин як альтернативні гепарин-вмісним антикоагулянтам препарати, віддаючи перевагу фондапаринуксу як найбільш безпечному та доступному не гепарин-вмісному антикоагулянту при вагітності [64]. Отже, найбільше інформації про застосуванні лепірудину, данапароїду та фондапаринуксу як препаратів для заміни гепарин-вмісного засобу

при виникненні ГІТ під час вагітності з можливим наступним обмеженим використанням варфарину. Данапароїд рекомендований препаратом вибору American College of Chest Physicians (ACCP) при ГІТ у вагітних, застосування лепірудину та фондапаринуксу рекомендоване при недоступності данапароїду [71]. В переліку схвалених United States Food and Drug Administration (FDA) ліків за березень 2020 року лепірудин зазначений в списку «discontinued drugs» [72]. Данапароїд доступний не в усіх країнах [64]. Фондапаринукс схвалений ACCP (в якості терапії II лінії), American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG), The Association of the Scientific Medical Societies in Germany (ASMSG), British Committee for Standards in Haematology, Haemostasis and Thrombosis Task Force (BCSH) [64]. Згідно Державного реєстру лікарських засобів України, в нашій країні серед препаратів, застосування яких описане для лікування ГІТ при вагітності зареєстрованим є фондапаринукс та варфарин [73]. Застосування варфарину дозволене в II триместрі з бриджингом в 36 тижнів, оскільки вагінальні пологи заборонені на фоні прийому з огляду на велику вірогідність інтракраніального крововиливу у плода [74]. Важливим є дотримання безпечного інтервалу від введення антикоагулянту до пологів та/чи регіонарної анестезії, від 22 до 42 годин згідно різних рекомендацій [64].

Імунна тромбоцитопенія або ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура описана в 1735 році німецьким доктором та поетом Паулом Готлібом Верльгофом, відома також під назвою хвороби Верльгофа [38]. В питанні даної патології існувала гетерогенність в термінології та клінічних критеріях, що потребувала усунення [75]. В доповіді по результатам Vicenza Consensus Conference 2009 року приведена стандартизація у визначеннях, меті лікування, відповіді на терапію [76]. Термін «ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура» замінений на «імунна тромбоцитопенія», що підкреслює імуноопосередкованість процесу в патогенезі захворювання, відсутність терміну «пурпура» пояснюється тим, що не завжди захворювання має геморагічні прояви. При відсутності інших причин, які призводять до ТРП, використовується термін «первинна». Абревіатура ІТП збереглась [10,76]. В 11-тому перегляді Міжнародної класифікації хвороб

(International Classification of Diseases 11th Revision) кодом 3B64.10 визначена імунна тромбоцитопенічна пурпура або імунна тромбоцитопенія [77]. Діагностичним порогом тромбоцитопенії визначена кількість тромбоцитів  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Це пояснюється тим, що в дослідженні серед здорових людей, у яких випадково визначили рівень тромбоцитів в межах  $100\text{-}150 \times 10^9/\text{л}$  вірогідність розвитку ТРП з рівнем тромбоцитів  $<100 \times 10^9/\text{л}$  за 10 років становила 6,9% [78]. Серед представників незахідної популяції рівень тромбоцитів  $100\text{-}150 \times 10^9/\text{л}$  зустрічається дуже часто у здорового населення [79,80]. До того ж обраний поріг покликаний виключити вагітних з гестаційною ТРП. Термін «вторинна ІТП» об'єднує всі випадки ТРП, спричиненої імунними процесами внаслідок передіснуючих захворювань чи впливу ліків з означенням першопричини. Окремого визначення заслуговують рідкісні імуноопосередковані ТРП – фетально-неонатальна алоїмунна ТРП, пострансфузійна пурпура. Фазами захворювання визначені: вперше діагностована, персистуюча та хронічна. Вперше діагностована – протягом 3х місяців з моменту постановки діагнозу. Персистуюча – впродовж 3-12 місяців з моменту діагностики, вірогідність спонтанної ремісії протягом цього часу визначається як висока, рекомендується відкласти агресивні методи лікування (наприклад спленектомію) протягом цього часу. Хронічна – триває більше 12 місяців. Хоча розподіл ТРП на легку, помірну та тяжку згідно рівня тромбоцитів не підтримано консенсусом з огляду на відсутність зв'язку з ризиком кровотечі. Тяжкою означена ТРП з появою геморагічного синдрому при маніфестації захворювання, що потребував ініціації лікування чи появу нових випадків кровотеч, що зумовило необхідність додаткових терапевтичних заходів для підвищення числа тромбоцитів, чи підвищення дозування існуючих. Однак, багато авторів в наступних після оголошення рекомендацій консенсусу публікаціях, притримуються такої градації в описі своїх досліджень, визначають легку ТРП з рівнем тромбоцитів  $100\text{-}150 \times 10^9/\text{л}$ , помірну -  $100\text{-}150 \times 10^9/\text{л}$ , тяжку -  $<50 \times 10^9/\text{л}$  [4,21,22]. Рівнем тромбоцитів небезпечним з огляду на можливість виникнення фатальної кровотечі визначений рівень  $30 \times 10^9/\text{л}$ , а метою лікування означене досягнення безпечного рівня тромбоцитів, а не корекція числа тромбоцитів до

нормальних меж. Повна відповідь на лікування визначена як збільшення кількості тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  при відсутності кровотечі. Відповідь на терапію – рівень тромбоцитів  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  чи двократне збільшення рівня при відсутності кровотечі. Час відповіді – час від початку терапії до досягнення повної відповіді чи відповіді при як мінімум двократному вимірюванні рівня тромбоцитів з інтервалом 7 днів, залежить від виду терапії. Відсутність відповіді – рівень тромбоцитів  $< 30 \times 10^9/\text{л}$  чи менше, ніж двократне збільшення. Втрата відповіді на терапію – рівень тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  чи поява кровотечі (при повній попередній відповіді) чи  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$  чи двократного збільшення чи поява кровотечі (при наявності попередньої відповіді). Для констатації відсутності чи втрати відповіді два вимірювання проводяться з інтервалом 1 день. Рефрактерна ІТП діагностується при наявності наступних критеріїв: неможливість досягнення відповіді чи повної відповіді на терапію після спленектомії; необхідність застосування додаткових ліній терапії для мінімізації ризику клінічно значимої кровотечі; за умови виключення всіх малоочікуваних причин ТРП [76]. Перспективними визначені дослідження по розробці специфічних для ІТП шкал кровотеч, шкал оцінки якості життя. Отже, первинна імунна тромбоцитопенія (ІТП) – набуте імуноопосередковане захворювання, що характеризується ізольованим зниженням рівня тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  при відсутності інших причин для ТРП [26,76]. За останнє десятиріччя ІТП стала активно досліджуваною областю медицини, зросла кількість доступної інформації, включно, стосовно нових і вже відомих методів лікування.

В Україні надання допомоги пацієнтам з даною патологією регламентовано наказом МОЗ України № 647 від 30.06.2010 р., який не містить особливих вказівок стосовно вагітних [81].

Зазвичай аутоімунні захворювання припадають на другу, третю декаду життя, а, отже, можуть виникати під час вагітності чи перед нею. Вважається, що плацентарна імунологія та модифікація системної імунної відповіді під час вагітності мають вирішальне значення в імунній толерантності щодо вагітності, в свою чергу, здійснюючи значний вплив на перебіг аутоімунних гематологічних

захворювань у вигляді ремісії, рецидиву чи маніфестації. Імунна тромбоцитопенія зустрічається найбільш часто під час вагітності серед інших цитопеній – аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунної нейтропенії [1].

Щорічно виявляється 2-4 нові випадки ІТП на 100 000 дорослого населення [1]. Загальна поширеність явища 3,9-6,6 на 100 000 [10,82]. Більша схильність у жінок, ніж у чоловіків, у співвідношенні 1,7-1,9:1, частіше в репродуктивному віці [1,79]. Частота серед вагітних 0,1-1 на 1000 вагітних [1,2,9,10,26,84]. 2/3 випадків діагностовані до вагітності, 1/3 під час вагітності, частіше у безсимптомних жінок, як випадкова знахідка під час рутинного обстеження [1]. Згідно останнім дослідженням від 30,3% до 64% ІТП буде виявлено під час вагітності [85,86,87]. ІТП третя серед всіх причин ТРП під час вагітності, обумовлює 1-5% ТРП під час вагітності [1,2,3,10,38,88]. Однак, ІТП є найбільш частою причиною ізольованої ТРП, виявленої в I, II триместрах [88,89,90]. При дослідженні груп вагітних з помірною чи тяжкою ТРП відсоток жінок з ІТП зростає. В дослідженні Parnas M. et al. – 11,05% [21], Kim B.J. et al. – 42,3% [22], серед причин екстремально тяжких ТРП (тромбоцити  $<10 \times 10^9/\text{л}$ ) в дослідженні Wang D. et al. ІТП обумовила 54% випадків, інші причини – мієлодиспластичний синдром та хронічна апластична анемія [91].

Harington W.I. з помічниками вперше продемонстрували гуморальну природу ІТП, а Shulman M.R. з колегами показали, що саме імуноглобулін G (IgG) виступає медіатором. Сучасне представлення полягає в тому, що ІТП обумовлена аутоімунним процесом вироблення аутоантитіл до поверхневих тромбоцитарних глікопротеїнів, зокрема ІІb/ІІІа та Іb/ІХ комплексів. Вкриті антитілами тромбоцити видаляються із циркуляції шляхом прикріплення до Fc рецепторів макрофагів ретикулоендотеліальної системи, зокрема селезінки [83,92]. Виявляються дані антитіла шляхом імуноферментного аналізу чи проточної цитометрії. Близько у 90% жінок з ІТП будуть виявлені антитромбоцитарні антитіла, нажаль, вони також можуть бути виявлені у жінок з ГТ та ПЕ, що робить даний діагностичний метод не специфічним [83]. Існує думка, що окрім імуноопосередкованого руйнування тромбоцитів, в патогенезі ІТП певна роль належить пригніченню мегакаріоцитів в

кістковому мозку [1,10,38]. Оскільки ІТП обумовлена Ig класу G, які здатні проникати крізь плаценту, існує ризик фетальної ТРП [1,10,26,38].

Діагностичні заходи при підозрі на ІТП при вагітності включають перераховані в таблиці 1.2. Проводити їх рекомендовано вагітним з рівнем тромбоцитів  $<80 \times 10^9/\text{л}$  [9]. Пункція кісткового мозку не рекомендована при відсутності клінічних чи лабораторних ознак недостатності кісткового мозку чи його інфільтрації [1,9]. Дослідження антитромбоцитарних антитіл не дає змоги передбачити розвиток ТРП у жінки чи плода/новонародженого чи провести диференціальну діагностику. Дослідження рівня тромбопоетину також не рекомендоване [3,9]. Значення тромбоеластографії та ротаційної тромбоеластометрії в оцінці загального гемостазу не з'ясована достовірно, тому ці методи діагностики також не є рекомендованими [9]. Немає «золотого стандарту» діагностики ІТП, тому це, як і гестаційна ТРП, є діагнозом виключення [1]. Проведення диференціальної діагностики між цими станами має важливе значення. Хоча деякі дослідники вважають це не доцільним при тяжких ТРП та термінових станах – пологи, кровотеча, оскільки застосовуються однакові екстрені заходи [32]. При легкій ТРП спостереження за вагітною при ІТП та ГТ однакове, полягає в моніторингу числа тромбоцитів та їх динаміки, тому вважається що проведення диференціювання також не є критичним [12], однак прогнозування подальшого розвитку та ризиків дещо відрізняється. В таблиці 1.4 відображені критерії диференціальної діагностики між ГТ та ІТП [3,5,12,13,23,26].

*Таблиця 1.4*

#### **Критерії диференціальної діагностики ГТ та ІТП при вагітності**

<b>Ознака</b>	<b>Гестаційна тромбоцитопенія</b>	<b>Імунна тромбоцитопенія</b>
<b>Час виникнення</b>	II, III триместр зі збільшенням частоти при наближенні терміну пологів	будь-який, діагноз найбільше вірогідний при виникненні в I, II триместрах

<b>Мазок крові</b>	морфологічно незмінні елементи	
<b>Тяжкість ТРП за кількістю тромбоцитів</b>	$\geq 70 \times 10^9/\text{л}$	може бути безкінечно мала
<b>ТРП поза вагітністю</b>	Відсутня	можлива
<b>Геморагічний синдром</b>	Відсутній	можливий
<b>Лікування</b>	не потребує	послідовне застосування I, II, III лінії терапії
<b>Відновлення після пологів</b>	протягом 2-12 тижнів	тривале
<b>Діагноз виключення</b>	Так	так

Частота визначення кількості тромбоцитів при ІТП повинна бути вищою. Рекомендованою частотою є раз на місяць в I та II триместрах, що два тижні в III триместрі та щотижня в терміні пологів [1]. Однак, при наявності ТРП при вагітності і не достовірно встановленому діагнозу ІТП, частота вимірювань корегується індивідуально в залежності більше від тренду зміни кількості тромбоцитів, аніж від абсолютного числа з обов'язковим визначенням в 36-37 тижнів для визначення необхідності терапії та вибору тактики підготовки до пологів [1,12].

ІТП не є показом для переривання вагітності [1,91], однак необхідним є ретельний прорахунок та обговорення ризиків для матері та плода/новонародженого, які можуть супроводжувати вагітність, пологи, післяпологовий період.

Зазвичай вагітність на фоні ІТП має сприятливі перспективи. Очікується зниження рівня тромбоцитів, згідно Loustau V., et al. значне зниження ( $\geq 30\%$  від базального рівня) відбулось в 52,5% жінок з діагностованою ІТП до вагітності [93]. Однак, тяжка ТРП очікується в 0,83 випадках на 10 000 [87]. Потреба в лікуванні (ініціації чи посиленні) виникає в 49,2% вагітних (23,7% тільки для підготовки для пологів) [93], 31,1% [85], 42,7% (28,9% в якості допологової підготовки) [86], при тяжкій ІТП в 79% випадках з огляду на різні підходи до лікування серед лікарів



[87]. Трансфузія тромбоцитів знадобиться від 5% [85,93] до 30,3% [86]. Webert K.E. et al. вказує на вірогідність виникнення геморагічних ускладнень під час вагітності в 34,5% випадків, включаючи легкі (12,9%), помірні (18,1%) чи тяжкі (3,4%) [85]. Стосовно геморагічних ускладнень в пологах Webert K.E. et al. доповідає про рідкісні випадки, навіть при тяжких ТРП [85]. На противагу, Care A. et al. відмічають значне зростання ризиків акушерських геморагічних ускладнень при тяжкій ІТП: 51% післяпологової кровотечі ( $\geq 500$ мл крововтрати) та 21% тяжкої післяпологової кровотечі ( $\geq 1000$ мл) з одним випадком гістектомії, що вище за популяційні показники (5-10%). Однак необхідно зауважити про високий відсоток в даному дослідженні розродження шляхом кесаревого розтину (39%), яке передбачає більшу крововтрату. В дослідженні в 12,7% виникла післяпологова кровотеча. Випадків геморагічних ускладнень після нейроаксіальної анестезії не було при 61,5% охоплених маніпуляцією породіль (тромбоцити  $>75 \times 10^9$ /л) [93], 37,2% (із них у 17% рівень тромбоцитів був  $<75 \times 10^9$ /л) [85], у 6 вагітних серед жінок з тяжкою ІТП (тромбоцити  $<80 \times 10^9$ /л) [87].

Рівень неонатальної тромбоцитопенії відрізняється, Kalauci N. et al доповідають 8,6%, випадок інтракраніального крововиливу був 1 у дитини з множинними вадами розвитку [86]. Loustau V., et al. - 19,3% (із них 8,3% потребували лікування), геморагічних ускладнень не було, спленектомія у матері визнана фактором, який асоціюється з ТРП новонародженого. В даному дослідженні автори дослідили перебіг ІТП після пологів і виявили спонтанне збільшення тромбоцитів протягом 3х місяців в 45%, стабілізацію в 50,8%, значне зниження ( $\geq 30\%$  від базального рівня) в 4,2%, спленектомія і в цьому випадку визнана фактором ризику [93]. Webert K.E. et al. доповідають про 25,2% випадків неонатальної ТРП, 5,5% з тромбоцитами  $<20 \times 10^9$ /л, 4,6% з тромбоцитами  $20-50 \times 10^9$ /л, 14,6% потребували терапії (в/в Ig, кортикостероїди чи трансфузія тромбоцитів). Кількість тромбоцитів у новонароджених від матерів з тяжкою ТРП під час вагітності була нижча. У одного новонародженого спостерігаловся субепендимальний крововилив, однак, це передчасно народжена дитина з респіраторним дистресом та потребою у вентиляційній дихальній підтримці. Один

випадок антенатальної загибелі в 27 тижнів з вираженим геморагічним синдромом у жінки з попередньо діагностованою ІТП та спленектомією та тяжкою ТРП під час вагітності. Наявність ТРП у новонародженого при попередній вагітності визнано прогностичним фактором неонатальної ТРП [85]. Care A. et al. доповідають про ТРП у новонароджених від матерів з тяжкою ІТП у 30%, ніхто не отримував терапію, інтракраніального крововиливу та неонатальної смертності не було [87]. Отже, найчастіше предикативними факторами ТРП у новонародженого визнаються анамнез народження дітей з вродженою ТРП, попередня спленектомія, тяжка ТРП матері [12,85,93,94,95].

Значимої різниці в кількості тромбоцитів на момент пологів чи рівні ускладнень між групами жінок з діагностованою ІТП до чи під час вагітності не було [85,86]. Різниці в тяжкості ТРП, ускладненнях не виявлено в групах, що отримували лікування чи ні при тяжкій ІТП [87].

Ризик ТРП у новонароджених від матерів з ІТП коливається від 10 до 15% [12,85,96,97,98]. Ризик тяжкої неонатальної ТРП (тромбоцити  $<20 \times 10^9/\text{л}$ ) - 4%, помірної (тромбоцити  $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) – 9%. Ризик тяжкої кровотечі - 1% [85]. Фетально-неонатальна алоїмунна тромбоцитопенія (ФНАТ) є основною причиною помірної та тяжкої тромбоцитопенії у плодів та новонароджених, на противагу материнській ІТП, і, що особливо важливо, основною причиною найтяжчого геморагічного ускладнення - внутрішньочерепної кровотечі, в тому числі антенатальної [1,26,99,100,101]. ФНАТ є аналогічна за патогенезом до аутоїмунної гемолітичної хвороби плодів та новонароджених з тією суттєвою різницею, що може виникати в першій вагітності. ФНАТ спричинена материнськими алоантитілами проти плодових людських тромбоцитарних антигенів (human platelet antigens – HPA), успадкованих від батька [101].

Прогнозування ризику кровотечі в пологах потребує об'єктивізації шляхом використання бальних шкал, розробка яких визнана перспективним напрямком на Vicenza Consensus Conference [76]. Прикладом може слугувати запропонована Qiu-Sha Huang проста у використанні карта розрахунку ризику післпологової кровотечі у жінок з ІТП на основі семи факторів ризику (MONITOR) [102]. Після бальної

оцінки дванадцяти параметрів визначається ризик розвитку кровотечі в пологах у вагітної з ТРП незалежно від її походження, що є чутливим та високоспецифічним способом, дозволяє обрати оптимальну тактику та профілакувати масивну кровотечу в пологах в групі вагітних високого ризику.

Метою лікування ІТП при вагітності є досягнення безпечного рівня тромбоцитів, а не визначеного нормальним [1,9,26]. При відсутності проявів геморагічного синдрому та запланованих інвазивних втручань безпечним вважається рівень тромбоцитів  $20-30 \times 10^9/\text{л}$  [1,9,10,26]. В III триместрі в рамках підготовки до пологів цільовим значенням рівня тромбоцитів вважається  $50 \times 10^9/\text{л}$ , що визначене безпечним для вагінальних пологів, інструментальних чи кесаревого розтину [1,3,9,10,26], вважається легше досягнути при запланованих пологах [9]. Для безпечного проведення регіональної анестезії вважається безпечним рівень тромбоцитів  $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$  [9,26]. З практичних міркувань при підготовці до пологів рекомендованим є досягнення рівня тромбоцитів, достатнього для проведення нейроаксіальної анестезії [10].

Як I лінія терапії ІТП при вагітності виступають оральні кортикостероїди чи в/в Ig. Початкова доза 10-20 мг преднізолону рекомендована з можливістю подальшого підняття за необхідності до 1 мг/кг і поступового зниження по досягненню ефекта [1,9,10,26]. Початковий ефект очікується на 3-7 день, максимальний на 2-3 тиждень [1,10]. Побічні ефекти включають гіперглікемію, імуносупресію, остеопороз, гіпертензію [1,9,10]. Кортикостероїди мають певні переваги: оральна форма, добре вивчені, можуть використовуватись тривало, можливість індивідуального підбору дози, не є продуктом крові, недороговартісні [1,10]. Менше 10% орального преднізолону потрапляє до плода, оскільки преднізолон перетворюється в плаценті за участю 11- $\beta$ -гідроксистероїд дегідрогенази на 11-кето форму, що є неактивною [10,103]. Відомо, що застосування кортикостероїдів в I триместрі пов'язано з підвищеним ризиком розщеплення піднебіння у плода, вірогідність зростає з 1 на 1000 до 3 на 1000 [104,105]. Незначна доза преднізолону може потрапляти в грудне молоко, спричиняючи негативний вплив на наднирникову функцію новонародженого,

однак, при дозі до 30 мг, яку отримує мати, грудне вигодовування не протипоказане [10]. Введення в/в Ig показано при наявності побічних ефектів від кортикостероїдів чи наявності протипоказань до них, а також при необхідності швидшого підняття рівня тромбоцитів [26]. Первинний ефект настає через 6-72 годин [1], максимальний через 2-7 днів [3,76]. Рекомендований в дозі 1 г/кг [3,26]. В дослідженнях, що порівнювали ефекти лікування кортикостероїдів та в/в Ig, виявлено однакову ефективність [106], та подібні результати серед новонароджених [107]. Мають обмежену проникність через плаценту [108,109]. Серед негативних рис терапії в/в Ig – дороговартісність, обмежена доступність, в/в введення, продукт крові з потенційним ризиком інфікування, недовготривалий ефект (<1 місяця), ризик інфузійних реакцій, асептичного менінгіту, головного болю [1,10,26]. До I лінії терапії відноситься анти-D Ig в дозі 0,75 мг/кг із можливістю застосування у неспленектомованих Резус (Rh)-позитивних жінок [9,10,76,111]. Ефективність продемонстрована в невеликому дослідженні [111]. Даний препарат широко застосовується під час вагітності та післяпологового періоду для профілактики Rh-конфлікту, однак, в Європейських країнах немає препарату для лікування ІТП [9,10]. Є імовірність виникнення неонатального гемолізу, новонароджений потребує спостереження щодо анемії та жовтяниці, позитивної проби Кумбса [1,9,10]. Вибір терапії залежить від наступних факторів: необхідна швидкість досягнення ефекту, тривалість ефекту, індивідуальний прорахунок ризиків [1]. В дослідженні Care A. et al. побічні ефекти від лікування препаратами I лінії отримані в 8% випадків, 1 випадок післяпологового психозу у жінки, що отримувала тривало кортикостероїди [87].

Чутливість до терапії I лінії коливається від 46% [85] до 65% [1]. При нечутливості до I лінії терапії застосовуються засоби II лінії. Можливе застосування комбінації високих доз метил-преднізолону (1г в/в) з в/в Ig чи азатіоприном [9]. Азатіоприн показав свою безпеку при застосуванні у вагітних після трансплантації органів [112,113] та при лікуванні СЧВ [10]. Однак, ефект відтермінований на 6-8 тижнів [10,76]. В низьких дозах азатіоприн не протипоказаний при грудному вигодовуванні [10]. На даний час спленектомія

проводиться вкрай рідко, при необхідності проведення рекомендованим є лапароскопічна методика в II триместрі [1,9,10,26]. В літературі описані окремі випадки спленектомії під час вагітності при нечутливій до терапії ІТП [114]. Циклоспорин А виявився відносно безпечним при вагітності, тому також розглядається як можливість терапії нечутливих випадків [9,112,113]. Препарати: мікофенолат мофетіл, алкалоїди барвінку, даназол, циклофосфамід протипоказані при вагітності у зв'язку з тератогенністю [1,3,9,10].

Подальші дослідження таких препаратів як агоністи тромбопоетинових рецепторів, моноклональні антитіла, рекомбінантний людський тромбопоетин є перспективними напрямками в дослідженні проблеми ІТП при вагітності [115]. Перераховані препарати дозволяються до застосування Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia 2019 [9].

Ритуксимаб – анти-CD20 моноклональне антитіло. Зростає досвід застосування даного препарату під час вагітності, однак питання його безпеки залишається контраверсійним. За результатами найбільшого дослідження, де 231 жінки отримували даний препарат під час вагітності, більшість випадків завершилась неускладненим живонародженням, однак, описані неблагоприємні випадки з боку новонароджених, автори дійшли висновку, що повинна залишитись рекомендація попереджати вагітність на фоні прийому препарату чи < 12 місяців після його відміни [116]. На противагу доступні доповіді окремих випадків успішного лікування ритуксимабом ІТП під час вагітності, нечутливої до більшості препаратів [117-119].

Застосування агоністів тромбопоетинових рецепторів (ельтромбопаг та роміплостим) рекомендовані для лікування ІТП у дорослих протягом 10 років, однак, однозначних рекомендацій щодо застосування під час вагітності немає. Згідно мультицентрового дослідження Michel M. Et al. застосування агоністів тромбопоетинових рецепторів для лікування гострої та/або рефрактерної ІТП під час вагітності є безпечним для матері та плода [120]. Дані препарати мають здатність до проникнення через плаценту з потенційною шкодою для плода,

рекомендоване застосування переважно роміплостиму [9]. Відомі доповіді окремих благополучних випадків застосування даних препаратів під час вагітності [119,121-125].

В дослідженні Kong Z. Et al. 31 вагітна з тяжкою ІТП (тромбоцити  $<30 \times 10^9/\text{л}$ ), геморагічним синдромом, нечутливістю до кортикостероїдів та/або в/в Ig та рефрактерністю до трансфузії тромбоцитів отримала рекомбінантний людський тромбоектин. У 23 вагітних спостерігалась відповідь на терапію. Відмічена гарна переносимість препарату та відсутність вад чи затримки розвитку [126]. Поки що це єдине дослідження даного препарату при вагітності.

При необхідності проведення профілактики венозного тромбоемболізму на фоні ІТП рекомендовано підтримувати рівень тромбоцитів  $50 \times 10^9/\text{л}$  [9].

Дослідження над оптимізацією терапії тривають. Значна увага приділяється генетичним дослідженням в поясненні варіанту перебігу та тяжкості проявів, що дозволить прогнозувати ускладнення та оптимізувати лікування [127]. Запропоновані бальні шкали для обґрунтованого призначення препаратів [128,129].

Контраверсійним питанням є застосування препаратів, ефективних та ухвалених для лікування ІТП поза вагітністю у вагітних жінок, яке є по суті off-label. Питання застосування препаратів off-label – складна проблема, що знаходиться в постійному розвитку [130]. Проблема включення вагітних у дослідження ефективності і безпеки медикаментів є дискутабельним з ряду причин та етичних міркувань. Існує думка, що потенційні переваги справедливого включення вагітних у клінічні випробування перевищує потенційні ризики та є виправданою з огляду на необхідність надання ефективної допомоги, забезпечення безпеки плода, попередження субоптимальної допомоги (при недостатньому дозуванні) [131]. Однак, проведення масштабних досліджень з репрезентативними даними у групах вагітних з ІТП вкрай ускладнене з ряду причин: порівняно рідкісна та гетерогенна патологія серед вагітних, що ускладнює набір в однорідні групи, етичні міркування, згідно з якими проведення плацебо-контрольованого дослідження у вагітних з тяжким перебігом ІТП є потенційно небезпечним.

Herring C. Et al. дослідили 18 000 антенатальних призначення 235 препаратів в Liverpool Women`s Hospital, з яких 25% призначень 16% препаратів були за прописаними в інструкціях показаннями, 19% призначень 24% препаратів були off-label, 55% призначень 54% препаратів були протипоказані при вагітності [132].

Приймаючи рішення про призначення препарату поза визначеними показаннями, лікар повинен враховувати три аспекти: юридичні/нормативні, клінічні дані, етичні норми, пацієнт повинен бути проінформованим про призначення препарату поза рекомендованими показаннями [130,133].

Застосування препаратів off-label не заборонено в США, країнах Європи, однак, покладає додаткову відповідальність на лікаря [130,133,134].

Трансфузія тромбоцитів повинна застосовуватись як тимчасовий захід для контролю над загрожуючою життю кровотечею чи для підготовки до розродження на фоні тяжкої ІТП і відсутності часу очікування ефекту від медикаментозної терапії чи нечутливості до неї [1,26,123]. Ефект короткотривалий, оскільки донорські тромбоцити руйнуються аутоантитілами, а також існує ризик інфекційних ускладнень, реакції «трансплантант проти хазяїна» та ін. [1,6,123,135,136]. Рекомендована трансфузія аферезних тромбоцитів з очікуваною прибавкою на 10 тромбоцитів з кожної одиниці для трансфузії [32].

При відсутності гемостатичних порушень регіонарна анестезія безпечна при рівні тромбоцитів  $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$  [9,26,137-139]. Потенційний ризик епідуральної гематоми 0,2% зі зниженням, пропорційним діаметру голки [9,140]. Найбільш небезпечними визнані момент постановки та вилучення епідурального катетера [1]. У пацієнтів з нижчим рівнем тромбоцитів чи більшою вірогідністю кровотечі рекомендована спінальна анестезія [9]. В систематичному огляді нейроаксіальних технік (326 технік, 325 пацієнтів з ІТП переважно вагітних) у дев'яти тромбоцити  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ , у 19ти  $50-75 \times 10^9/\text{л}$ , геморагічних ускладнень не було [141]. В інших дослідженнях також була проведена нейроаксіальна анестезія при меншому за  $70 \times 10^9/\text{л}$  [85,87] та  $< 80 \times 10^9/\text{л}$  [142] числі тромбоцитів без ускладнень. Рекомендується уникати застосування нестероїдних протизапальних препаратів при тромбоцитах  $< 70 \times 10^9/\text{л}$  з огляду на ризик кровотечі [1,9].

Метод розродження обирається згідно акушерської ситуації, оскільки немає даних, що кесарів розтин попереджає розвиток геморагічних ускладнень у плода [1,9,10,26]. Жодних достовірних тестів, які могли б визначити наявність ТРП у плода немає. Не рекомендоване визначення рівня тромбоцитів плода шляхом кордоцентезу чи взяття зразків із передлеглої частини, оскільки ризик ускладнень при маніпуляціях більше -2%, ніж ризик геморагічних ускладнень внаслідок неонатальної ТРП – 1% [5,9,85]. Більшість неонатальних кровотеч виникає протягом 24-48 годин після народження внаслідок зменшення тромбоцитів [5,26]. Під час пологів рекомендовано уникати застосування фетальних електродів, вакуум-екстракції чи щипців [1,9].

Після народження рекомендовано взяття крові шляхом проколу судин пуповини, при виявленні ТРП, повторення визначення із венозного зразка новонародженого [10]. При рівні тромбоцитів  $<50 \times 10^9/\text{л}$  рекомендоване проведення транскраніального УЗД та виключення в/м ін'єкцій (для вітаміну К переважним є оральний шлях введення) [5,9,10]. При наявності неонатальної ТРП необхідний щоденний моніторинг рівня тромбоцитів до стабілізації, мінімальна кількість очікується на 2-5й день, що пов'язане з дозріванням селезінки [5,9,12,26]. При рівні тромбоцитів  $<30 \times 10^9/\text{л}$  рекомендовано розпочати терапію в/в Ig та трансфузію тромбоцитів,  $30-50 \times 10^9/\text{л}$  без кровотечі тільки в/в Ig [5,9].

Наголошується на необхідності пренатального консультування жінок з ІТП з обговоренням можливого загострення під час вагітності, корекції терапії, можливої відмови від нейроаксіальної аналгезії в пологах, відсутності достовірних факторів прогнозування неонатальної ТРП, наголошенні на благоприємний прогноз вагітності в більшості випадків [1,9].

В якості клінічного прикладу - ІТП під час вагітності не чутлива до I, II ліній терапії, випадок описаний Donohoe F., et al. У 32 річної жінки з майбутніми першими пологами на рутинному огляді в 11 тижнів виявлено тромбоцитопенію -  $13 \times 10^9/\text{л}$ . Анамнез та сімейний анамнез не обтяжений щодо медичних, хірургічних, гінекологічних подій. ВІЛ, гепатит В, сифіліс, антинуклеарні антитіла, вовчаковий антикоагулянт, анти-B2-глікопротеїнові антитіла, антикардіоліпінові антитіла –



негативні. Попередній діагноз ІТП, розпочато лікування: в/в Іg з наступним азатіоприном. Короткотривала відповідь: підйом тромбоцитів до  $70 \times 10^9/\text{л}$  (14 тижнів),  $50 \times 10^9/\text{л}$  (17 тижнів). Після згоди пацієнтки розпочато терапію ретуксимабом в 19 тижнів 4-ма дозами ( $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ ) щотижня, 4 тижні. Поступове збільшення рівня тромбоцитів до нормального рівня (в 26 тижнів -  $120 \times 10^9/\text{л}$ , 30 тижнів -  $160 \times 10^9/\text{л}$ ). Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом УЗД. Спонтанні пологи в 37 тижнів з епідуральною анестезією. В день пологів тромбоцити -  $153 \times 10^9/\text{л}$ . Дівчинка, 3140г. У новонародженої взято аналіз пуповинної крові після народження та на 4-у добу життя – тромбоцитопенії немає. У матері через 6 тижнів після пологів тромбоцити -  $135 \times 10^9/\text{л}$  [117].

Висновок розділу. Аналіз даних сучасної літератури дає можливість стверджувати, що тромбоцитопенія під час вагітності є гетерогенною проблемою з огляду на етіологію, є ознакою багатьох станів, які супроводжують вагітність від фізіологічних до загрожуючих життю. Даний стан є потенційно небезпечним щодо геморагічних ускладнень з боку матері та плода/новонародженого. Успішне ведення вагітності можливе лише у складі мультидисциплінарної команди у складі акушер-гінеколога, гематолога, терапевта, неонатолога. Необхідним є багаторазовий прорахунок ризиків на кожному етапі вагітності для вироблення оптимальної тактики. На сьогодні в Україні немає нормативних документів, що регламентують ведення вагітності в умовах тромбоцитопенії, немає затвердженого алгоритму лікування ІТП при вагітності, не існує єдиного реєстра, що дозволило б вести безперервне медичне спостереження за жінками з ІТП та проведення ефективного прегравідарного консультування та підготовки, хоча дана проблема вкрай актуальна для репродуктивного віку [143]. За останнє десятиріччя проблема ІТП активно вивчається світовими науковцями, змінилися підходи до діагностики та лікування зокрема і під час вагітності, а також погляди на збереження вагітності, розродження, раннє неонатальне спостереження. Розробка ефективного алгоритму ранньої діагностики та диференціальної діагностики станів, що супроводжуються тромбоцитопенією при вагітності, а також схем ефективної терапії ІТП в залежності від відповіді та перинатальних ризиків, оцінка якості життя пацієнтів,

що отримують довготривале лікування під час вагітності є важливими завданнями. Проблема ТРП під час вагітності є перспективним науковим напрямком досліджень з метою покращення перинатальних наслідків.

Матеріали розділу викладено у наукових працях:

1. Наумчик О. М., Давидова Ю. В., Лиманська А. Ю. Диференційна діагностика тромбоцитопенії під час вагітності: клінічні і діагностичні алгоритми. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.2(86): 28-40; DOI 10.15574/PP.2021.86.28.
2. Наумчик О.М., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю. Контраверсійні питання менеджменту вагітності при імунній тромбоцитопенії. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.4(88) 52-59. DOI 10.15574/PP.2021.88.52

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою оцінки перебігу вагітності, пологів та перинатальних результатів було проведене ретроспективне дослідження 155 історій вагітності і пологів жінок з тромбоцитопенією, що були госпіталізовані для лікування та/або розродженні в акушерські клініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з січня 2008 по серпень 2018 року. В клініко-статистичний аналіз включені дані із 111 історій вагітності і пологів. Жінки розподілені згідно етіологічного принципу на 3 групи: гестаційна ТРП, імунна ТРП, вторинна ТРП. Жінки з ГТ – 32 (28,8%), з ІТП – 65 (55,6%), зі вторинною ТРП – 14 (12,6%). Контрольну групу склали 88 породіль з тромбоцитопенією (за даними клініко-статистичного аналізу), до яких застосовувались традиційні схеми диференційної діагностики і альтернативне лікування. Серед контрольної групи породілі з гестаційною тромбоцитопенією склали 28 (31,8%) та 60 (68,2%) породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою.

Клінічно було обстежено 116 пацієток, відібраних згідно критеріїв включення та не включення – дослідна група. Критерієм включення був результат визначення рівня тромбоцитів  $<150 \times 10^9/\text{л}$  хоча б один раз при вагітності незалежно від терміну, однак, при підрахунку кількості тромбоцитів в мазку крові. Критерієм невключення була наявність ускладнень вагітності, що призводять до тромбоцитопенії (пreekлампсія, HELLP-синдром, ін.), наявність вторинної тромбоцитопенії. Надалі згідно дизайну дослідження застосовувався розроблений нами алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії при вагітності з метою визначення причини тромбоцитопенії. Серед 116 вагітних з гестаційною тромбоцитопенією (ГТ) було 88 (75,9%) вагітних, імунна тромбоцитопенія (ІТП) спостерігалась у 28 (24,1%) вагітних. Жінки з тяжким ступенем перебігу ІТП склали 8 (28,6% серед всіх вагітних з ІТП).

Ефективність розробленого алгоритму ми вивчали на 78 породіллях серед 116 досліджуваних вагітних з тромбоцитопенією, які народили в нашій клініці.

Досліджувані породіллі були розподілені таким чином: з гестаційною тромбоцитопенією було 56 (71,8%) жінок, з імунною тромбоцитопенією - 22 (28,2%) жінки. Серед жінок, які народили, з ІТП, тяжкий перебіг захворювання був у 6 (27,3%) жінок, з легким і середньої тяжкості перебігом - 16 (72,7%) жінок.

У всіх вагітних з ТРП проводилось дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу. Вагітним з ІТП проводилось визначення антитромбоцитарних антитіл. Всім вагітним проводилось ехоскопічне дослідження фетоплацентарного комплексу із використанням доплерометрії. Проведене співставлення даних ультразвукового дослідження та рівня гормонів фетоплацентарного комплексу. Після пологів проводилось патоморфологічне та патогістологічне дослідження посліду. Для комплексної оцінки ефективності лікування проведено дослідження емоційної сфери та якості життя пацієнток з тромбоцитопенією після госпіталізації та повторно після застосування копінг-стратегії, діагностичного та лікувального алгоритмів.

Дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу проводилось на оптичному агрегометрі Aggregation Analyzer LA220 компанії Viola Ltd. Для проведення дослідження проводився забір венозної крові пацієнтки з наступним поміщенням її в вакуумну пробірку з буферним розчином цитрату натрію 3,8% або 3,2%. Після центрифугування при кімнатній температурі – +18 - +25°C (прилад Centrifuge CM-6M) протягом 10 хв при 1000 об/хв отримують збагачену тромбоцитами плазму, центрифугуванням цитратної крові при кімнатній температурі протягом 20 хв зі швидкістю 3000 об/хв отримують бідну тромбоцитами плазму. Для приготування сліпої проби в кювету агрегометру вводиться 300 мкл бідної тромбоцитами плазми. В шість кювет відбирається 300 мкл багатой тромбоцитами плазми, інкубують ці кювети при температурі 37°C, після цього в п'ять кювет вносяться мішалки, в центр п'яти кювет вноситься 30 мкл розчину відповідного індуктора агрегації в стандартному розведенні. Протягом 5-15 хвилин спостерігають за процесом агрегації тромбоцитів. Використовувались п'ять індукторів агрегації: аденозин 5-дифосфат (АДФ), колаген, ристоцетин, адреналін, арахідонова кислота. В першій кюветі, що без активатора агрегації, досліджувалася спонтанна агрегація, в п'яти

інших - індукована. Здійснюється запис агрегатограми. За агрегатограмою визначають лаг-фазу, % світлопропускання при появі першої хвилі агрегації і максимум світлопропускання, % за 5-10 хвилин агрегації. Аналіз спонтанної та індукованої агрегації проводився за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми шляхом побудови графіку кривої світлопропускання. У нормальній плазмі здорових осіб рівень агрегаційної активності тромбоцитів під дією АДФ становить 50-80%, під дією колагену – 50-80%, під дією ристоцетину – 55-90%, арахідоновою кислотою - 50-85%, адреналіном -  $\geq 50\%$ , коефіцієнт варіації результатів визначення 0-10% для арахідонової кислоти та адреналіну, 0-15% для АДФ, колагену, ристоцетину.

Дослідження на антитромбоцитарні антитіла проводилось шляхом визначення тромболілізу та тромбоаглютинації. Після забору венозної крові пацієнтки, вона поміщається у вакуумну пробірку без наповнювача. В пробірку з 6 мл цільної крові мікродонора додають 5% розчин динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, центрифугують при кімнатній температурі +18 - +25°C протягом 10 хвилин зі швидкістю 2500 об/хв, після відбору рідинного компоненту, повторно центрифугують 10 хвилин зі швидкістю 2000 об/хв. В отриману плазму із зависю тромбоцитів додають 1,5 мл 0,9% розчину NaCl, отримують тромбоцитарну суміш. Тромбоаглютинація визначається наступним чином: у планшет з круглodonними лунками у першу лунку вноситься досліджувана сироватка, в наступні по дві краплі 0,9% розчину NaCl, в другу лунку вноситься дві краплі сироватки, у всі наступні по дві краплі розведеної сироватки із попередньої лунки до отримання розведення 1:32. В кожен лунку додають по одній краплі тромбоцитарної суміші. Планшет інкубують при температурі 37°C протягом 60 хв у пакеті з вологим фільтрувальним папером. Після інкубації за допомогою мікроскопа проводять контроль розведення, в якому відбулась тромбоаглютинація.

Для визначення тромболілізу у пробірці змішують три краплі досліджуваної сироватки та одну краплю тромбосуміші. Заправляють камеру Горяєва. У желоб додають краплю приготованої суміші. Проводять підрахунок тромбоцитів у п'яти

малих квадратах. Інкубують при температурі 37°C протягом 60 хв. Після інкубації повторно проводять підрахунок тромбоцитів. Розраховують тромболізис за формулою:

$$(N_1 - N_2) / N_1 \times 100\%$$

$N_1$  - кількість тромбоцитів до інкубації;  $N_2$  – кількість тромбоцитів після інкубації.

Нормальним показником лізису вважають 15%.

Для комплексної оцінки якості життя використаний загальний неспецифічний стандартизований опитувальник Item Short Health Status Survey (SF-36), який відносять до найбільш вживаних. Дана анкета складається з 36 запитань, дає можливість оцінити якість життя протягом останніх 4-х тижнів, включає розподіл питань згідно восьми шкал: фізичне функціонування (Physical Functioning - PF), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning - RP), інтенсивність болю (Bodily Pain - BP), загальний стан здоров'я (General Health - GH), життєва активність (Vitality - VT), соціальне функціонування (Social Functioning - SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE), психічне здоров'я (Mental Health - MH) [144]. Шкали групуються для оцінки двох інтегральних показників: фізичне здоров'я (Physical Health) та психологічне здоров'я (Mental Health). Розраховується бальна оцінка кожної категорії якості життя від 0 до 100 балів з відповідністю вищої оцінки вищому рівню якості життя.

Методика «Диференціальні шкали емоцій» по К. Ізарду [145] - дає можливість виявити домінуючий тип емоцій респондента. Респонденту пропонується оцінити за 4-бальною шкалою те, в якій мірі кожне запропоноване поняття описує його самопочуття в даний момент, проставивши відповідну цифру праворуч: 1 - зовсім не підходить; 2 - мабуть, вірно; 3 - вірно; 4 - абсолютно вірно.

В результаті, здійснюється підрахунок суми балів по кожному рядку, і з цих значень, потім виводиться сума. Таким чином виявляються домінуючі емоції, що дозволяють якісно описати самопочуття респондента у ставленні до визначеного типу його характеру.

Методика Басса-Даркі [146] - направлена на виявлення загального рівня агресивності та переваги її певного типу. Методика включає в себе 35 питань і призначена для діагностики агресивних і ворожих реакцій особистості.

Методика Басса-Даркі надає психологу текстову інтерпретацію за структурою, спрямованістю агресивних і ворожих реакцій особистості, показники за шкалами, «психографічний профіль особистості».

А. Басс, сприйняв ряд положень своїх попередників, розділив поняття агресії і ворожості та визначив останню як "... реакцію, яка розвиває негативні почуття та негативні оцінки людей і подій". Створюючи свій опитувальник, продиференціювавши прояви агресії і ворожості, А. Басс і А. Даркі виділили такі види реакцій:

- 1) Фізична агресія - використання фізичної сили проти іншої особи.
- 2) Непряма агресія - обхідним шляхом спрямована на іншу особу або ні на кого не спрямована.
- 3) Роздратування - готовність до прояву негативних почуттів при найменшому порушенні (запальність, грубість).
- 4) Негативізм - опозиційна манера в поведінці від пасивного опору до активної боротьби проти встановлених звичаїв і законів.
- 5) Образа - заздрість і ненависть до оточуючих за дійсні і вигадані дії.
- 6) Підозрілість - в діапазоні від недовіри і обережності по відношенню до людей до переконання у тому, що інші люди планують і приносять шкоду.
- 7) Вербальна агресія - вираз негативних відчуттів як через форму (крик) так і через зміст словесних відповідей (прокляття, погрози).
- 8) Почуття провини - висловлює можливе переконання суб'єкта в тому, що він є поганою людиною.

Шкала тривоги Спілбергера та Ханіна [146] - дає можливість виявити загальний рівень тривожності. Вона складається з двох частин: перша частина оцінює рівень реактивної тривожності, тобто рівень тривожності в даний момент, котра характеризується напругою, нервозністю, та другої частини, котра оцінює рівень особистісної тривожності - тривожність як стійку характеристику індивіда,

тобто його схильність сприймати чисельні ситуації як загрожуючі, реагувати на них станом тривоги. Кожна з цих частин включає 20 запитань. При інтерпретації результатів можливо оцінити три рівні тривожності: 0-30 балів - низький рівень тривожності; 31-45 балів - помірний рівень тривожності, 46 та більше балів - високий рівень тривожності.

Дослідження гормонів фетоплацентарного комплексу полягало у визначенні концентрацій прогестерону та плацентарного лактогену в кожному триместрі вагітності. Концентрація прогестерону визначалась методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Концентрація плацентарного лактогену визначалась методом твердофазного імуноферментного аналізу.

Матково-плацентарний кровообіг вивчався за допомогою ультразвукового приладу «Аloka-2000», з функціями кольорового доплерівського картирування та імпульсної доплерометрії. Дослідження включало фетометрію, плацентоскопію, доплерометрію.

Матково-плацентарний та фетоплацентарний кровотоки вивчалися шляхом визначення швидкості кровотоку в маткових артеріях, артеріях пуповини, середній мозковій артерії плода, з наступним визначенням пульсаційного індексу (PI) та індексу резистентності (RI).

Вивчено морфологічна структура 78 плацент у жінок з тромбоцитопенією.

Використані наступні методи:

1. Органометричний – вимірювання маси плаценти, визначення її розмірів (найбільший та найменший діаметри та товщина), діаметр та товщину пупкового канатику.

2. Макроскопічний – вивчення 32 стигм - цілісність тканин плаценти, форма материнської та плодової поверхонь, пупочний канатик, ін.

3. Загальногістологічний – за стандартною схемою. Тканина плаценти попередньо фіксувалась нейтральним рзчином формаліну. Наступним етапом всю товщину були вирізані 6 шматочків (по два зразки: з краю, парацентральної та центральної зон плаценти).



Матеріал оброблявся в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином по Ван-Гізон.

Всі етапи процедури проводяться за кімнатної температури.

Морфологічний аналіз плацент проводився на основі створеного протоколу плаценти з даними органометричних, макро- та мікроскопічних досліджень.

За сукупністю величин маси плаценти, плода, ступеню зрілості ворсинчастого дерева, вираженості компенсаційних процесів визначали ступінь плацентарної дисфункції, що за ступенем компенсації ділилась на (компенсовану, субкомпенсовану, декомпенсовану). Відсутність морфологічних ознак плацентарної дисфункції прирівнювалось до компенсованого стану плаценти.

Отримані дані аналізовані з використанням параметричних та непараметричних методів обробки даних, в т.ч. оцінки достовірності відмінностей середніх арифметичних величин вибірок, кореляційний аналіз за Спірменом. Відмінності між групами вважали достовірними у разі  $p < 0,05$ . Всі розрахунки проводилися за допомогою програми Statistical Package for the Social Sciences 13.0 for Windows.

### РОЗДІЛ 3

## ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ У ВАГІТНИХ З ТРОМБОЦИТОПЕНІЯМИ

### (Клініко-статистичний аналіз)

Було проаналізовано 155 історій вагітності і пологів жінок з тромбоцитопеніями, що проходили лікування та/або розродження в акушерській клініці ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з січня 2008 по липень 2018 року. Для подальшого клініко-статистичного аналізу відібрані дані щодо перебігу вагітності чи вагітності та пологів у 111 жінок. Жінки розподілені згідно етіологічного принципу на 3 групи: гестаційна ТРП, імунна ТРП, вторинна ТРП. Жінки з ГТ – 32 (28,8%), з ІТП – 65 (55,6%), зі вторинною ТРП – 14 (12,6%).

Всього за вибраний період часу відбулось 99 пологів, народилось 100 немовлят, 1 пологи двійнею. Контрольну групу склали 88 породіль, розподілені згідно етіологічного принципу на 2 групи: з гестаційною тромбоцитопенією (ГТ) та імунною тромбоцитопенією (ІТП). Групу породіль з ГТ складає 28 (31,8%) жінок; з ІТП – 60 (68,2%). Серед всіх жінок з ІТП тяжкий перебіг захворювання діагностовано у 34 (56,7%), легкий та середньої тяжкості – у 26 (43,3%). Демографічні характеристики вагітних відображені в таблиці 3.1

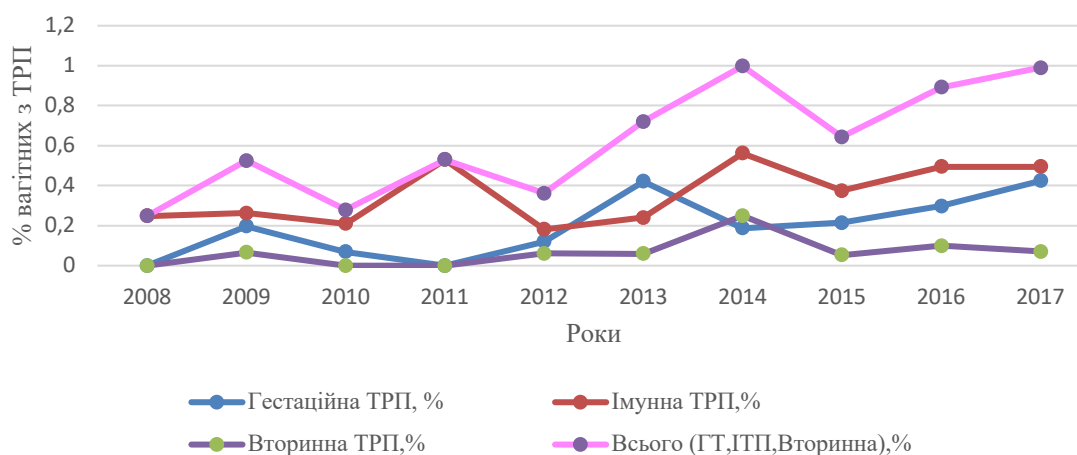
Таблиця 3.1

### Демографічні дані вагітних з ТРП

	ГТ	ІТП	Вторинна ТРП
Вік, років (min-max)	29 (22-43)	28,8 (17-42)	26,9 (19-36)
Вагітність (абс.ч. (%))			
1	16 (50%)	27 (42%)	6 (43%)
2-4	14 (44%)	36 (55%)	7 (50%)
>5	2 (6%)	2 (3%)	1 (7%)
Пологи (абс.ч. (%))			

1	21 (66%)	37 (57%)	8 (57%)
2-4	11 (34%)	28 (43%)	6 (43%)
>5	-	-	-
Одноплідна вагітність (абс.ч. (%))	32 (100%)	63 (97%)	14 (100%)
Двійня	-	2 (3%)	-

Аналізуючи динаміку кількості вагітних з ТРП в розрахунку відносно щорічної кількості пологів, що відбулися в стаціонарі, маємо тенденцію до щорічного збільшення, що відображено на рисунку 3.1. Загальна кількість вагітних з ТРП не перевищувала 1% пологів.



**Рис. 3.1 Щорічна динаміка кількості вагітних з ТРП**

Ранні втрати вагітності складають від 10% до 20% від загальної кількості вагітностей [147]. Приблизно 80% випадків втрат вагітності припадає на I триместр [148]. Частота втрат у II триместрі до 20 тижнів вагітності становить менше 1% [148]. До ранніх втрат вагітності згідно «Словнику термінів допоміжних репродуктивних технологій» Всесвітньої організації охорони здоров'я від 2009 року [149] відносять: біохімічна вагітність (преклінічний спонтанний аборт), зникаюче(-і) плідне яйце/плідні яйця, або ембріон/ембріони, мимовільний, або спонтанний, аборт, штучний аборт, завмерла вагітність, викидень, що не відбувся, звичний (повторний) спонтанний аборт/викидень [148].

Наразі залишається актуальним пошук засобів профілактики ранніх втрат та невиношування вагітності [150].

Проаналізувавши частоту ранніх втрат вагітності у жінок з тромбоцитопеніями, ми дійшли висновку, що загальна частота не перевищує популяційну (таблиця 3.2)

Таблиця 3.2

### Частота ранніх втрат вагітності

	ГТ	ІТП	
	n=32 абс.ч. (%)	Легка та середня n=28 абс.ч. (%)	Тяжка n=37 абс.ч. (%)
Медичний аборт	8 (25%)	6 (9,2%)	6 (9,2%)
Самовільний викидень	5 (15,6%)	3 (4,6%)	4 (6,2%)
Завмерла вагітність	4 (12,5%)	1 (1,5%)	2 (3,1%)
Позаматкова вагітність			1 (1,5%)

Загроза викидню в I та II триместрах та передчасних пологів частіше спостерігалась у вагітних з ГТ (9,4%, 25% та 12,5% відповідно) (таблиця 3.3)

Таблиця 3.3

### Частота виникнення загрози переривання вагітності чи передчасних пологів

		ГТ	ІТП	
		n=32 абс.ч. (%)	Легка та середня n= 28 абс.ч. (%)	Тяжка n=37 абс.ч. (%)
Загроза переривання вагітності	I триместр	3 (9,4%)	2 (3,1%)	2 (3,1%)
	II триместр	8 (25%)	7 (10,8%)	7 (10,8%)
Загроза передчасних пологів		4 (12,5%)	5 (7,7%)	6 (9,2%)

Розподіл вагітних згідно терміну виявлення ТРП, а у випадку ІТП – часу встановлення діагнозу, відображено на рисунках 3.2, 3.3



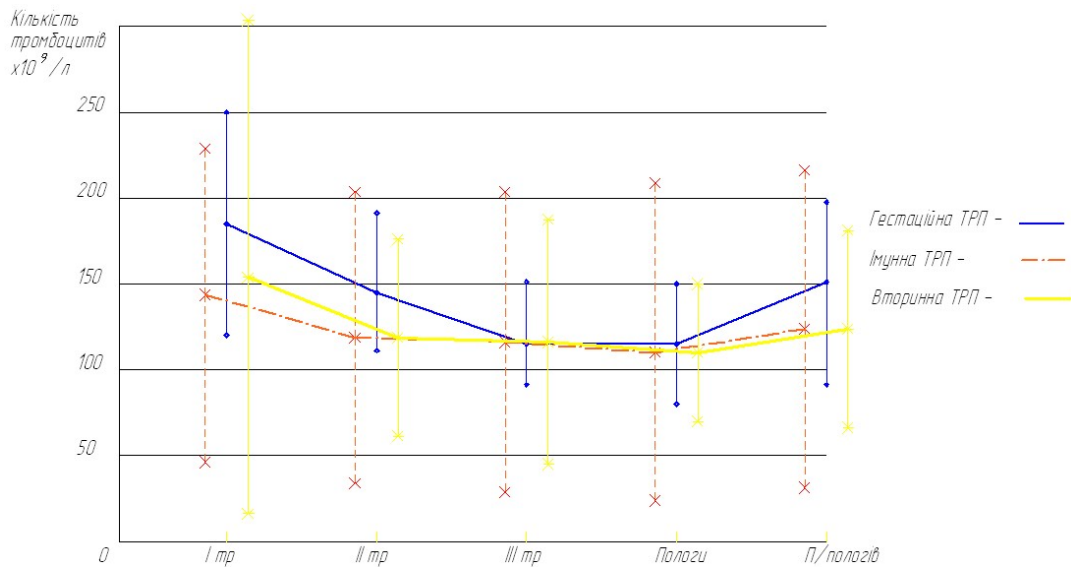
**Рис. 3.2 Термін вагітності при виявленні ТРП в групі ГТ**



**Рис. 3.3 Час встановлення діагнозу ІТП**

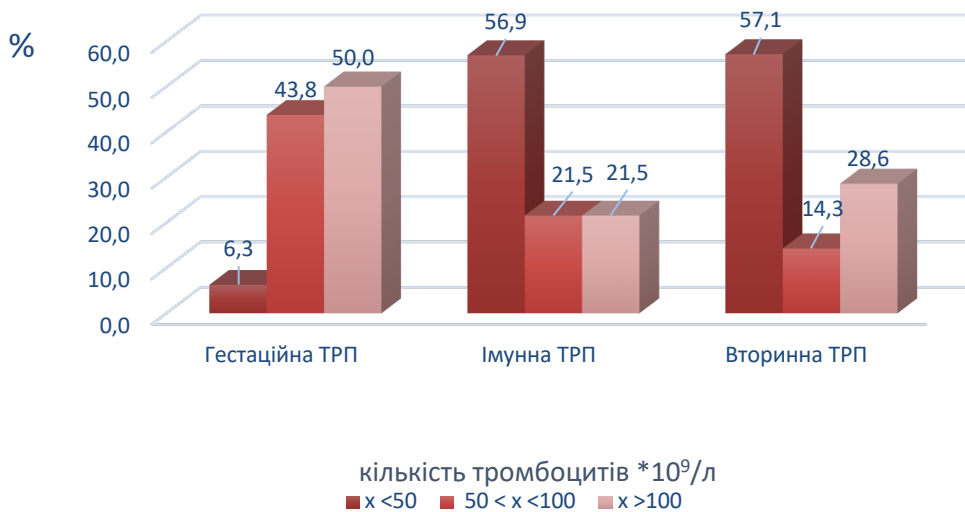
В групі ГТ діагноз ТРП переважно встановлений в III триместрі (47%), що не суперечить світовим даним. В групі ІТП в 71% жінка вступала у вагітність з уже встановленим діагнозом, якщо діагноз встановлено під час вагітності, то частіше в II триместрі (18%). В групі вторинних ТРП в 50% випадків причина тромбоцитопенії виявлена до вагітності, в 28,2% полягала в наявності мієлодиспластичного синдрому, в 28,2% в наявності портальної гіпертензії. Серед причин вторинної ТРП, встановленої під час вагітності на першому місці – мієлодиспластичний синдром (28,2%) та гострі лейкози (28,2%), апластична анемія була причиною ТРП в 14,2%.

Динаміка зміни середньої кількості тромбоцитів протягом вагітності, в терміні пологів та в післяпологовому періоді відображена на рисунку 3.4. Як видно із графіка, загальна тенденція полягає у зменшенні кількості тромбоцитів протягом вагітності, з мінімальною кількістю в терміні пологів та подальшим ростом в післяпологовому періоді.



**Рис. 3.4** Динаміка зміни середньої кількості тромбоцитів протягом вагітності, в терміні пологів, післяпологовому періоді

Розподіл вагітних залежно від ступеня тяжкості ТРП відображено на гістограмі (рис.3.5). Тяжка ТРП виявлена у 2 (6,3%) вагітних в групі ГТ, у 37 (56,9%) в групі ІТП, у 8 (57,1%) в групі вторинної ТРП. Велика кількість хворих з тяжкою ТРП в групах імунної ТРП та вторинної ТРП можна пояснити належністю установи, де проводився аналіз даних, до ІІІв рівня надання акушерсько-гінекологічної допомоги, що обумовлює кумуляцію найтяжчих хворих з усіх регіонів та структурою захворювань-першопричин вторинної ТРП, лідерами в якій є мієлодиспластичний синдром (28,5%), гострі лейкози (14,3%) та апластична анемія (7,1%).

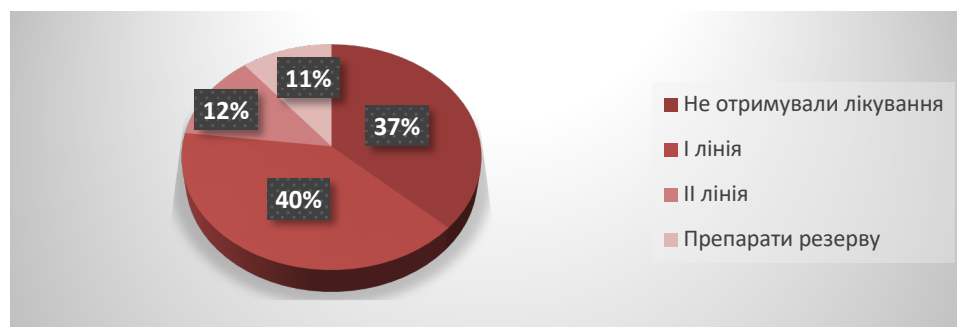


**Рис 3.5** Розподіл вагітних згідно тяжкості ТРП

Чи не єдиним клінічним проявом тромбоцитопенії може стати наявність геморагічного синдрому. Серед трьох груп вагітних геморагічний синдром з різним ступенем вираженості був наявний у 1(3%) вагітної в групі ГТ, у 20 (31%) вагітних в групі ІТП та у 3 (21%) в групі вторинних ТРП.

Деякі автори пов'язують тяжкість тромбоцитопенії та наявність геморагічного синдрому з виконанням спленектомії при ІТП. В групі ІТП спленектомованих вагітних було 9, що склало 14%. У всіх спленектомія була виконана до вагітності в рамках визначення ефективного методу лікування. Серед спленектомованих жінок тяжка ТРП була у 6 (67%), геморагічний синдром у 3 (33%).

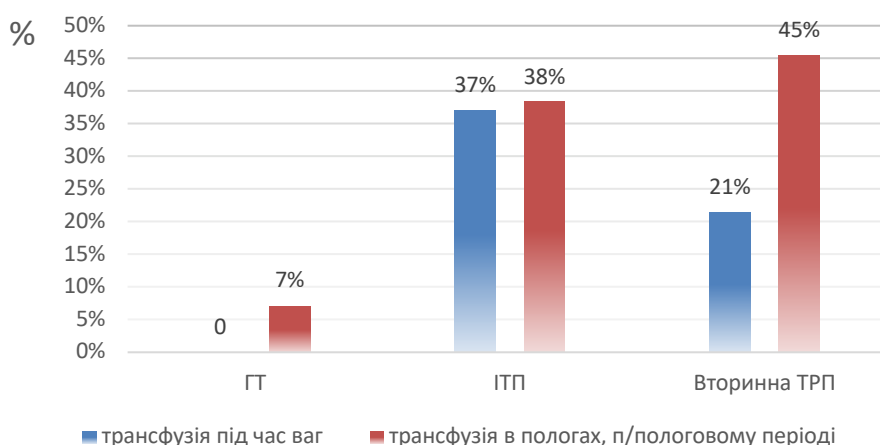
Лікування ТРП в групах розподілене наступним чином. В групі ГТ терапію глюкокортикостероїдами (ГКС) отримували 2 жінки з приводу основного захворювання – хронічного гломерулонефриту, всі інші не потребували лікування під час вагітності. В групі ІТП лікування не потребували 24 (37%) вагітних. І лінія терапії була ефективна у 26 (40%). ІІ лінія терапії виявила ефективність у 8 (12%) жінок. 7 (11%) вагітних потребували застосування препаратів резерву. В групі вторинної ТРП не потребували лікування 7 (50%) жінок, у 6 жінок ТРП потребувала застосування ГКС (43%), у 1 жінки (7%) застосований препарат рекомбінантного тромбоектину людини. Розподіл вагітних згідно ефективності ліній терапії ІТП відображена на рисунку 3.6



**Рис. 3.6 Розподіл вагітних з ІТП згідно ефективності лікування**

Безпосередньо перед пологами лікування з метою термінового підвищення рівня тромбоцитів отримали 3 жінки (9%) в групі ГТ, 23 жінки (35%) в групі ІТП та 4 (29%) в групі вторинних ТРП.

Препарати крові були застосовані під час вагітності у жінок з ІТП в 24 випадках (37%), найчастіше це були свіжозаморожена плазма та тромбоконцентрат. У жінок з вторинною ТРП у 3 (21%), застосовані еритроцитарна маса, тромбоконцентрат. Безпосередньо під час пологів чи в післяпологовому періоді трансфузія препаратів крові проводилась 2 жінкам з ГТ (7%), 23 жінкам з ІТП (38%), 5 жінкам з вторинною ТРП (рисунк 3.7)



**Рис. 3.7 Відсоток вагітних з ТРП, яким проведено трансфузію препаратів крові**

Застосування препаратів крові пов'язане із потенційним ризиком інфекційних ускладнень, інфузійних реакцій та, згідно Patient Blood Management, повинно бути мінімізоване до застосування з метою швидкого досягнення безпечного рівня компонентів крові у термінових випадках (пологи, швидко виниклі ускладнення та ін.) [136]. Вибір оптимальної стратегії лікування та допологової підготовки повинен знизити показник трансфузій у вагітних та породіль з ТРП.

Аналіз пологів у жінок з ТРП показав, що середній гестаційний вік склав  $(39 \pm 2,2)$  тижнів,  $(35 \pm 1,8)$  та  $(37 \pm 2,4)$  для групи гестаційної ТРП, ІТП та вторинної ТРП відповідно. Більшість новонароджених оцінена за шкалою Апгар  $> 6$  балів на



1-й та 5-й хвилинах у всіх групах. Вид розродження обирався згідно акушерської ситуації, більшість пологів проведена через природні пологові шляхи у всіх групах, однак, в групі вторинної ТРП показаннями до кесаревого розтину часто ставало основне захворювання, в групах ГТ та ІТП оперативне розродження проводилось за акушерськими показаннями. Не було оперативних асистованих вагінальних пологів у жінок з тромбоцитопеніями (вакуум-екстракції плода чи накладання акушерських щипців). Метод знеболення в пологах обирався згідно протипоказань з боку основного захворювання та числа тромбоцитів в пологах. В групі ГТ 50% пологів кесаревим розтином знеболені нейроаксіальними методиками, в 50% виконана загальна анестезія. В групах ІТП та вторинної ТРП більшість операцій проведена під загальним знеболенням. Всього нейроаксіальна анестезія застосована в 21% пологів у жінок з ГТ, 10% з ІТП та 18% з вторинною ТРП. Всього серед жінок з тромбоцитопенією нейроаксіальним методом були знеболені 14% пологів. В 1 випадку спиномозкова анестезія проведена при кількості тромбоцитів  $64 \times 10^9/\text{л}$ , в усіх інших випадках нейроаксіальна анестезія проводилась при кількості тромбоцитів не менше  $80 \times 10^9/\text{л}$ . Випадків епідуральних гематом не було.

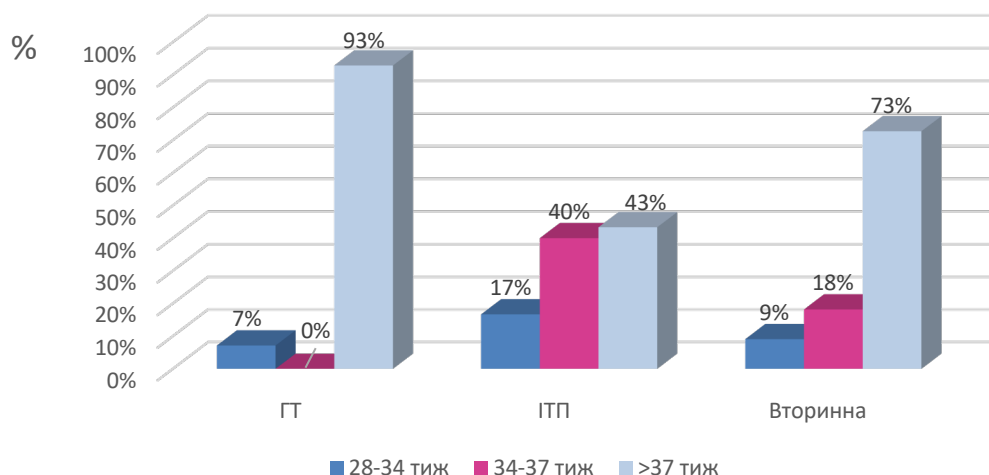
Таблиця 3.4

### Перинатальні результати у жінок з ТРП

	ГТ	ІТП	Вторинна ТРП
1	2	3	4
Середній гестаційний вік в пологах, тиж	39±2,2	35±1,8	37±2,4
Середня вага новонародженого, г	3305,4±637,4	2414,4±631,2	2888,2±544,1
	ГТ	ІТП	Вторинна ТРП

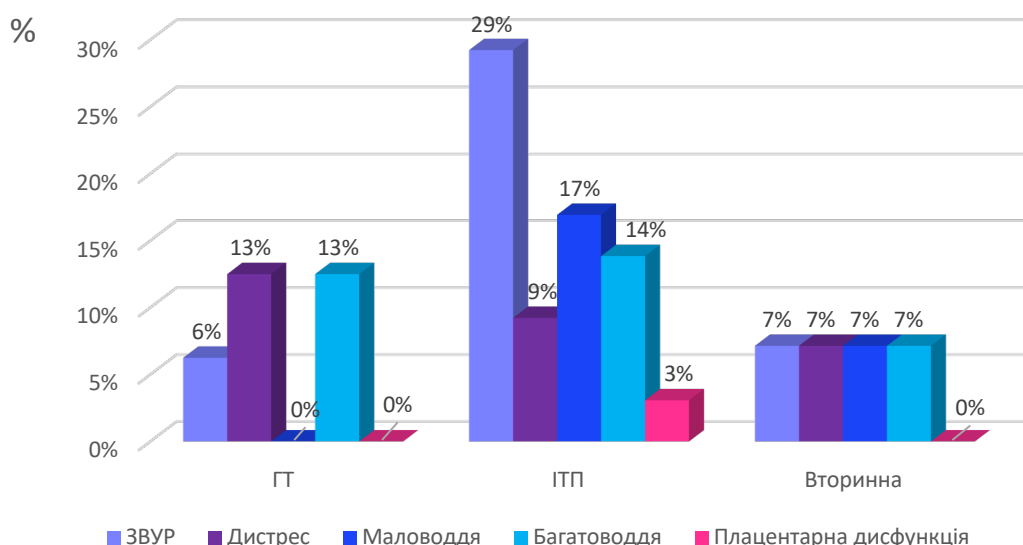
Бали по Апгар, абс.ч., (%)	1 хв.	5 хв.	1 хв.	5 хв.	1 хв.	5 хв.			
≤ 6 балів	4 (14,3%)	4 (14,3%)	23 (37,7%)	20 (32,8%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)			
> 6 балів	24 (85,7%)	24 (85,7%)	38 (62,3%)	41 (67,2%)	6 (54,5%)	7 (63,6%)			
Вид розродження, абс.ч., (%)	Ф*	КР*	Ф	КР	Ф	КР			
	20 (71%)	8 (29%)	44 (73%)	16 (27%)	6 (55%)	5 (45%)			
Вид анестезії, абс.ч., (%)	Кесарів розтин								
	заг.**		НА**		заг.		НА		
	4 (50%)		4 (50%)		11 (69%)		5 (31%)		
	3 (60%)		2 (40%)						
	Вагінальні пологи								
н/б**			в/в**			НА			
14 (70%)			4 (20%)			2 (10%)			
30 (68%)			13 (30%)			1 (2%)			
3 (50%)			3 (50%)			-			
Загальна кількість НА, абс.ч., (%)	6 (21%)			6 (10%)			2 (18%)		
Примітка. *Ф – фізіологічні пологи, КР – пологи шляхом кесаревого розтину; **заг. – загальна анестезія, ** НА - нейроаксіальна анестезія, н/б – анестезія не проводилась, в/в – внутрішньовенне знеболення.									

На рисунку 3.8 відображений розподіл пологів залежно від терміну гестації. Екстремально недоношених дітей не було в усіх групах. В терміні 28-34 тижні пологи відбулись в 7%, 17% та 9% серед жінок з ГТ, ІТП та вторинною ТРП відповідно. Всього передчасні пологи відбулись в 7% в групі ГТ, 57% в групі ІТП та 27% в групі вторинної ТРП.



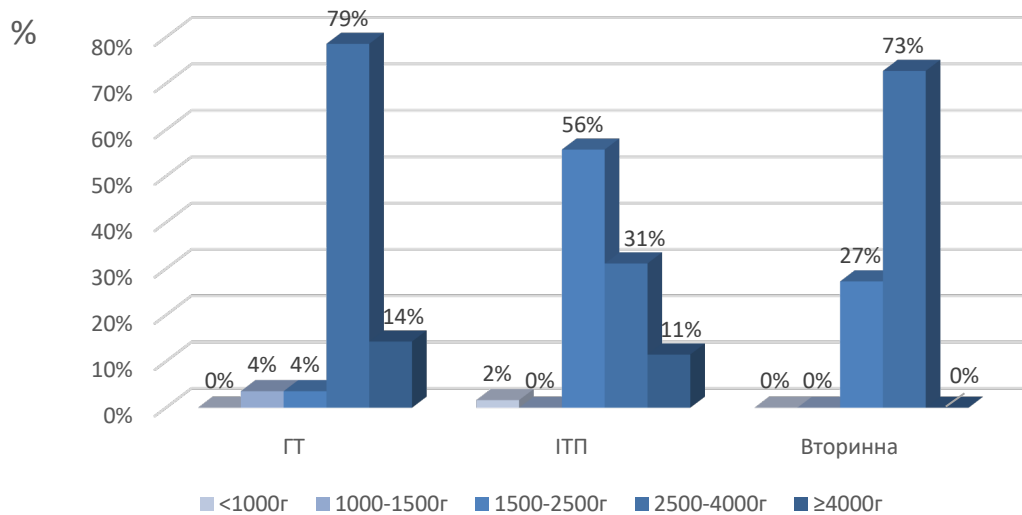
**Рис. 3.8 Розподіл вагітних залежно від терміну гестації в пологах**

На рисунку 3.9 відображений розподіл антенатально діагностованих ускладнень. На першому місці група імунної ТРП, в якій в 72% діагностований певний вид ускладнень, єдина група в якій виявлені випадки плацентарної дисфункції.



**Рис. 3.9 Розподіл антенатальних ускладнень у жінок з ГТ, ІТП та вторинною ТРП.**

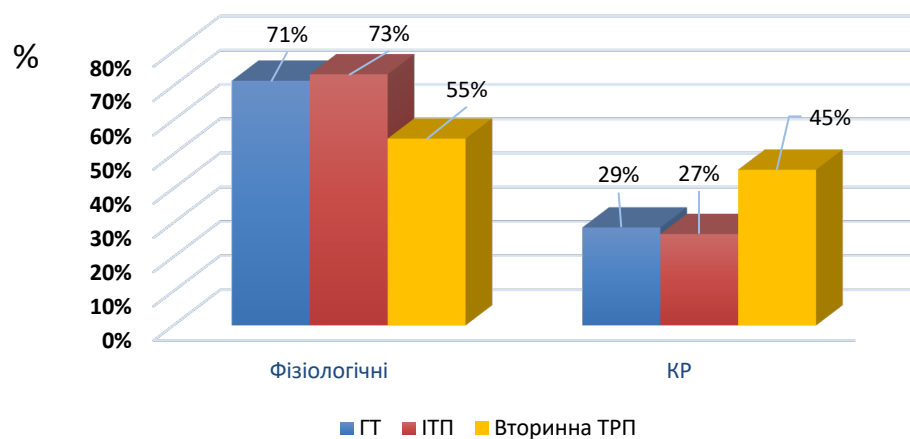
Аналізуючи розподіл новонароджених згідно маси, знову ж таки тільки в групі ІТП були новонароджені з екстремально малою вагою (< 1000 г) як у лідера по відсотку антенатально діагностованих ускладнень (рисунку 3.10)



**Рис. 3.10 Розподіл новонароджених згідно маси тіла**

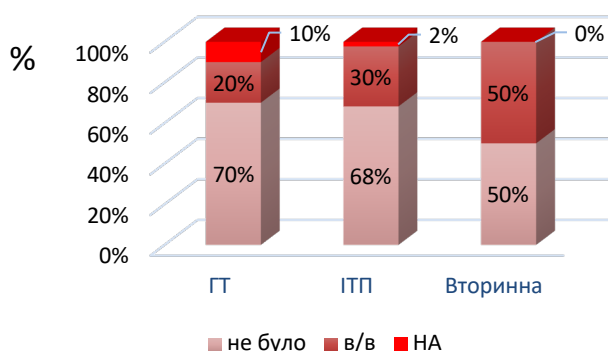
Отримані дані дозволяють віднести групу ІТП до підвищеного ризику перинатальних ускладнень з боку плода та новонародженого, що потребує ретельного прорахунку ризиків в динаміці вагітності та моніторингу перебігу вагітності, стану фетоплацентарного комплексу, внутрішньоутробного стану плода.

Рисунок 3.11 відображає розподіл пологів згідно методу розродження. Більшість жінок серед розроджених через природні пологові шляхи спостерігається в групі з ІТП, що свідчить про вибір методу з потенційно меншою крововтратою в групі жінок з прогнозованим високим ризиком геморагічних ускладнень.

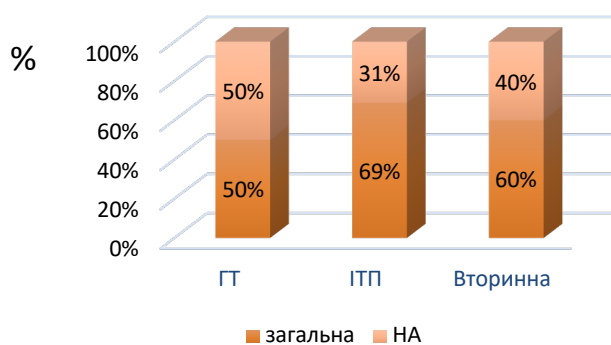


**Рис. 3.11 Розподіл породіль згідно типу розродження**

Згідно рисунку 3.12 можна зробити висновок, що більшість пологів через природні пологові шляхи не потребували знеболення, а при його необхідності перевага віддавалась в/в методу. Під час кесаревого розтину у більшості жінок в групах ІТП та вторинної ТРП, в яких спостерігалась більша кількість тяжких ТРП, обраний метод загального знеболення з огляду на потенційні геморагічні ускладнення при постановці та видаленні голки/катетеру (рис. 3.13).

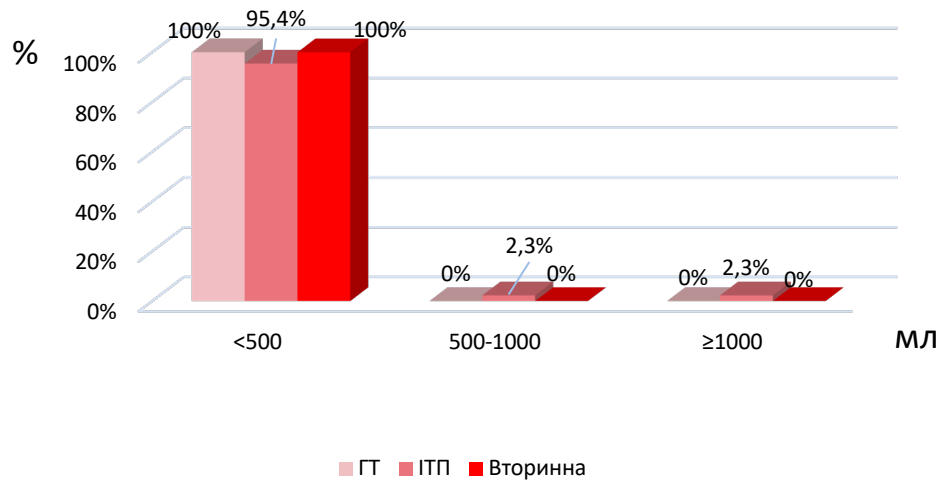


**Рис. 3.12 Розподіл типів анестезії при вагінальних пологах**

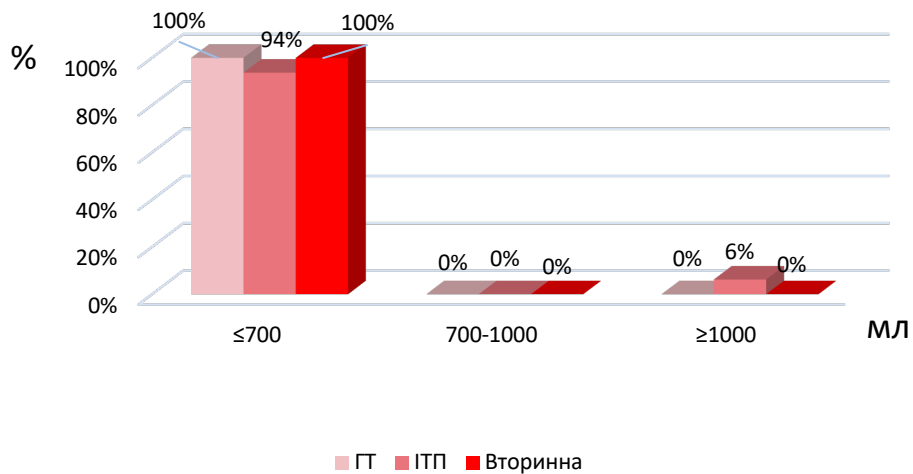


**Рис. 3.13 Розподіл типів анестезії в пологах кесаревим розтином**

На рисунку 3.14 відображений розподіл породіль залежно від крововтрати в пологах при розродженні через природні пологові шляхи, на рисунку 3.15 при розродженні шляхом кесаревого розтину. В групах ГТ та вторинної ТРП масивних акушерських кровотеч не було, крововтрата була в межах 500 мл при вагінальних пологах та до 700 мл при оперативному розродженні. В групі ІТП в 2,3% випадків вагінальних пологів спостерігалась крововтрата 500-1000 мл та в 2,3% випадків масивна кровотеча з крововтратою  $\geq 1000$  мл. При кесаревому розтині в 6% випадків крововтрата склала  $\geq 1000$  мл (рисунок 3.15). Отримані дані дозволяють відносити жінок з ІТП в групу високого ризику потенційних геморагічних ускладнень в пологах.



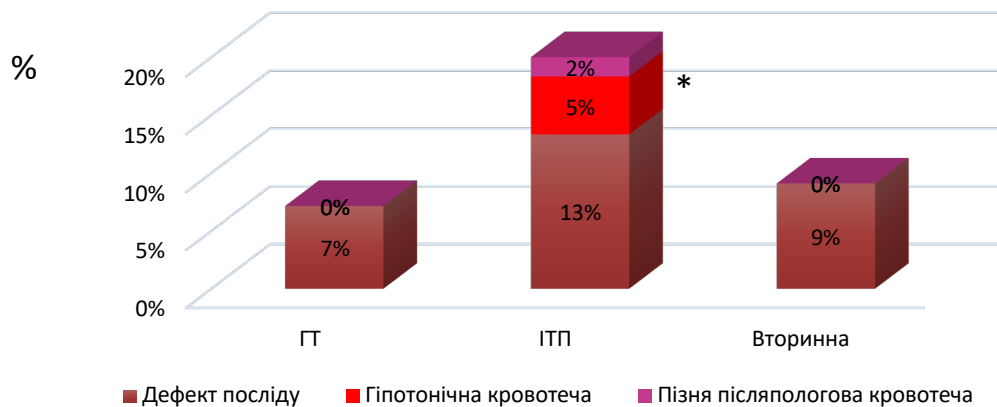
**Рис. 3.14 Розподіл вагітних залежно від об'єму крововтрати в пологах (вагінальні пологи)**



**Рис. 3.15 Розподіл вагітних залежно від об'єму крововтрати в пологах (кесарів розтин)**

Розподіл післяпологових ускладнень (рисунок 3.16) свідчить про підвищений їх ризик в групі ІТП. У 3 жінок (5%) спостерігалась післяпологова гіпотонічна кровотеча. Однак, зв'язку з кількістю тромбоцитів в пологах не спостерігається. У 1 жінки з тяжким перебігом ІТП на момент пологів рівень тромбоцитів складав  $53 \times 10^9/\text{л}$ , вагінальні пологи, проведена трансфузія свіжозамороженої плазми (СЗП), застосований препарат рекомбінантного VII фактору. У 1 жінки з тяжкою ТРП під час вагітності, з рівнем тромбоцитів в пологах  $158 \times 10^9/\text{л}$ , на 5у годину

після вагінальних пологів виникла гіпотонічна кровотеча, проведена ручна ревзія порожнини матки, трансфузійної терапії не потребувала. У 1 жінки з двійнею, тяжким перебігом ТРП під час вагітності, рівнем тромбоцитів на момент пологів -  $11 \times 10^9/\text{л}$ , після вагінальних пологів виникла гіпотонічна масивна кровотеча, виконана гістеректомія, трансфузія СЗП, тромбоконцентрату, еритроцитарної маси, на 3у добу виникла субапоневротична гематома, яка розкрита. У 1 жінки з легким перебігом ТРП під час вагітності, однак з пренатально виконаною спленектомією та лікуванням імуносупресивним препаратом під час вагітності, тромбоцити на момент пологів склали  $319 \times 10^9/\text{л}$ , пологи шляхом кесаревого розтину, на 5у добу виникла пізня післяпологова кровотеча, проведена інструментальна ревзія порожнини матки, трансфузія СЗП.



**Рис. 3.16 Розподіл породіль згідно післяпологових ускладнень**

Примітка. \* - 1 випадок гістеректомії та розкриття підапоневротичної гематоми

З лікувальною чи профілактичною метою для зменшення крововтрати в пологах застосовані утеротоніки, частіше, ніж в популяції здорових роділь в групі ГТ карбетоцин та терлип्रेसин в 4% кожний, в групі ІТП карбетоцин в 28%, метилергометрин в 8%, терлипресин в 15%, в групі вторинної ТРП карбетоцин в 55%, терлипресин в 9%.

Лактація зупинена в 14% в групі ГТ, в 33% в групі ІТП та в 45% в групі вторинної ТРП. Пояснюється це наявністю тяжкої коморбідної патології, необхідність лікування якої не сумісна з грудним вигодовуванням.

В таблиці 3.3 наведені дані щодо розподілу неонатальних ускладнень у вагітних з ТРП.

Таблиця 3.5

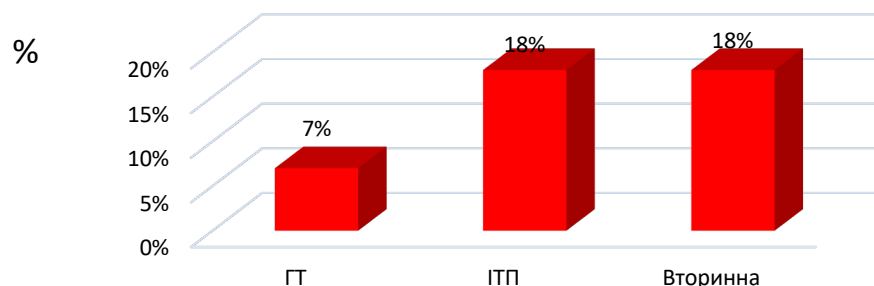
**Неонатальні ускладнення у жінок з ТРП, абс.ч. (%)**

	ГТ	ІТП	Вторинна ТРП
1	2	3	4
ТРП новонародженого	2 (8%)	21 (35%)	4 (36%)
Госпіталізація у ВІТН*	4 (14%)	14 (23%)	5 (45%)
Тяжка ТРП	-	11 (18%)	-
Геморагічні ускладнення новонароджених	2 (7%)	11 (18%)	2 (18%)
Примітка. *ВІТН – відділення інтенсивної терапії новонароджених			

ТРП у новонароджених виявлена у 8% в групі ГТ, 35% в групі ІТП та в 36% в групі вторинної ТРП. Відсоток госпіталізованих у ВІТН склав 14%, 23%, 45% відповідно, що співставно з даними щодо більшої кількості передчасних пологів в групі вторинної ТРП (рис.3.8), народженням більшого відсотку дітей з масою менше 2500г в групі ІТП (рис 3.10), більшим відсотком балів <6 по шкалі Апгар в групах з ІТП та вторинною ТРП (таблиця 3.2). Тяжка ТРП у новонародженого з кількістю тромбоцитів  $<50 \times 10^9/\text{л}$  спостерігалась тільки в групі з ІТП – 17% новонароджених. Геморагічні ускладнення новонароджених (рис. 3.17) склали 7% в групі ГТ, полягали у наявності субепендимального крововиливу (СЕК) та внутрішньошлуночкового крововиливу (ВШК), спостерігались у передчасно народжених дітей від матерів з тяжкою серцевою патологією та патологією нирок. В групі ІТП геморагічний синдром спостерігався у 18% новонароджених переважно у формі СЕК, а також спостерігались ВШК та зригування геморагічним вмістом. В групі вторинної ТРП геморагічні ускладнення у новонароджених



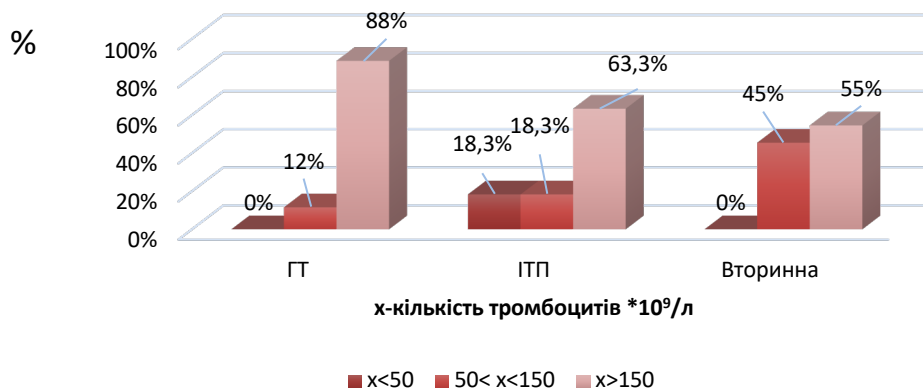
виявлені у 2 (18%) випадків у формі СЕК, обидві дитини передчасно народжені, 1 від матері з тяжкою ТРП, тромбоцитопенія новонароджених при цьому була в межах середнього ступеню тяжкості.



**Рис. 3.17 Поширеність геморагічних ускладнень у новонароджених**

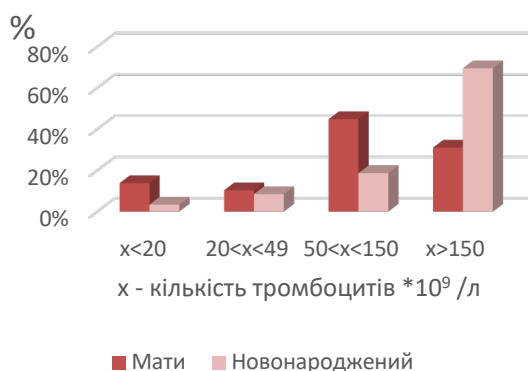
В групі вагітних з ІТП відбулись 2 перинатальні врати – 1 антенатальна загибель плода в 37-38 тижнів у вагітної з тяжкою тромбоцитопенією (тромбоцити в пологах  $4 \times 10^9/\text{л}$ ), згідно патологоанатомічного заключення причиною визнана антенатальна асфіксія, внутрішньоутробне інфікування на фоні декомпенсованої плацентарної дисфункції. 1 випадок ранньої неонатальної смерті на 17 добу від породіллі з тяжкою тромбоцитопенією (тромбоцити в пологах  $13 \times 10^9/\text{л}$ ). Пологи в 29-30 тижнів шляхом кесаревого розтину з приводу антенатально діагностованого дистресу плода в стані субкомпенсації та ЗВУРу плода. У новонародженого також спостерігалась тяжка тромбоцитопенія з геморагічним синдромом. Причиною смерті згідно патологоанатомічного заключення визнана двобічна ателектатична пневмонія, дихальна недостатність III ст., перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, ЗВУР III ст.

Розподіл новонароджених згідно тяжкості ТРП відображений на рисунку 3.18, тяжка ТРП спостерігалась тільки в групі ІТП, найменша кількість новонароджених з ТРП в групі ГТ – 12%.

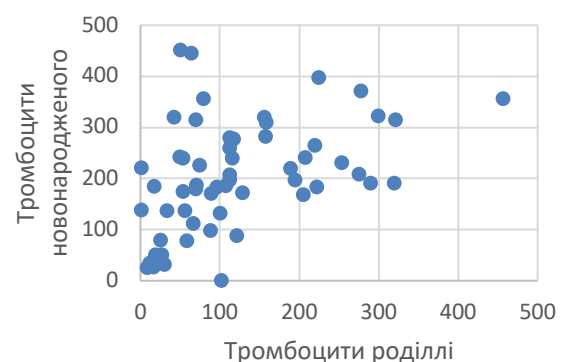


**Рис. 3.18 Розподіл новонароджених згідно тяжкості ТРП**

Оскільки більшість ТРП новонароджених спостерігалась в групах з ІТП та вторинною ТРП у жінок, в цих групах більше геморагічних ускладнень у новонароджених, ми дослідили взаємозв'язок кількості тромбоцитів під час пологів у вагітної та кількості тромбоцитів новонародженого під час народження. Середня кількість тромбоцитів у новонародженого під час пологів в групі вагітних з ІТП складала  $197,8 \times 10^9/\text{л}$  (від 1 до  $452 \times 10^9/\text{л}$ ). У 3% новонароджених тромбоцити  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ , у 8% тромбоцити знаходились в межах  $20-49 \times 10^9/\text{л}$  та 69% мали рівень тромбоцитів  $> 150 \times 10^9/\text{л}$  (рис.3.19). Однак зв'язок між рівнями тромбоцитів роділлі під час пологів та новонародженого після народження відсутній (коефіцієнт кореляції Спірмана 0,44 – рис. 3.20).



**Рис. 3.19 Розподіл кількості тромбоцитів в пологах у вагітної з ІТП та новонародженого при народженні**



**Рис. 3.20 Відношення рівня тромбоцитів матері під час пологів та новонародженого при народженні (коефіцієнт кореляції Спірмана – 0,44)**

З метою визначення чи є наявність тяжкої тромбоцитопенії у жінки під час вагітності прогностичним фактором наявності тромбоцитопенії у новонародженого, геморагічних ускладнень у новонародженого чи збільшеного об'єму крововтрати в пологах, ми встановили, що в групі ІТП вірогідність настання ТРП новонародженого складає 52% при тяжкій ТРП матері під час вагітності. Геморагічний синдром у новонародженого виникає з 33% вірогідністю при наявності тяжкої ТРП при ІТП у матері. Ризик збільшення об'єму крововтрати при пологах ( $\geq 500$ мл при вагінальних пологах та  $\geq 1000$  мл при кесаревому розтині) очікується в 9% випадків. В групі вторинних ТРП вірогідність тромбоцитопенії новонародженого складає 71% при тяжкій ТРП під час вагітності, геморагічний синдром спостерігався в 29% новонароджених від даних матерів, однак, збільшеного об'єму крововтрати під час пологів не було.

Висновок розділу. Отримані дані дозволяють стверджувати, що наявність імунної тромбоцитопенії чи тромбоцитопенії внаслідок передіснуючих хвороб є факторами ризику тяжкої тромбоцитопенії під час вагітності, що в свою чергу збільшує вірогідність необхідності проведення інфузії препаратів крові, збільшує геморагічні ризики як для вагітної так і для плода та новонародженого. Незважаючи на те, що не виявлено зв'язку між рівнем тромбоцитів матері під час пологів та кількістю тромбоцитів новонародженого, наявність тяжкої ТРП під час вагітності з великою долею вірогідності дозволяє припустити можливість ТРП новонародженого та розвиток геморагічного синдрому.

Результати аналізу були використані нами для розробки діагностичного алгоритму при визначенні ТРП при вагітності, лікувального алгоритму ІТП при вагітності з метою зниження акушерських та перинатальних ускладнень.

Матеріали розділу викладено у наукових працях:

1. Наумчик О. М., Давидова Ю. В., Лиманська А. Ю. Диференційна діагностика тромбоцитопенії під час вагітності: клінічні і діагностичні алгоритми. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.2(86): 28-40; DOI 10.15574/PP.2021.86.28.

## РОЗДІЛ 4

# АНАЛІЗ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ, ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА РОЗРОБКА КОПІНГ-СТРАТЕГІЇ У ВАГІТНИХ З ТРОМБОЦИТОПЕНІЄЮ

### 4.1 Показники психоемоційного стану у вагітних з тромбоцитопенією

Жінки під час вагітності схильні до різких емоційних перепадів, так як очікування дитини пов'язано з фізичними і емоційними змінами в організмі. Враховуючи, що вагітність для більшості є новим досвідом, то важким є момент осмислення такого стану. Неможливо ігнорувати значно складніший емоційний стан жінки під час вагітності, ніж зазвичай. Занепокоєння і психологічна напруга поглиблюються при появі додаткових психотравмуючих чинників, таких як наявність коморбідності, які погіршують фізіологічний перебіг вагітності та є фактором виникнення акушерських і перинатальних ускладнень [151,152].

Психоемоційний стан вагітної є результатом взаємодії декількох основних чинників: наявності коморбідності, індивідуальних особливостей психічного і фізичного статусу жінки, особливостей перебігу даної вагітності.

Відомим є той факт, що психоемоційне напруження з різним рівнем показника тривожності спостерігається у 40% жінок з нормально перебігом вагітності

Висока тривожність має істотний вплив на перебіг вагітності і перинатальні наслідки: підвищується частота плацентарної недостатності, передчасних пологів, народження дітей з низькою масою тіла, що в подальшому позначається негативно на віддаленому прогнозі для них. А якщо жінка має коморбідність, такі розлади психоемоційної сфери посилюються, а їх вплив подвоюється. З іншої сторони, порушення психоемоційного стану жінки негативно впливає на перебіг основного захворювання жінки.

Емоційні перепади небезпечні не тільки для самої жінки, але і для її майбутньої дитини. Під час психоемоційної напруги і стресу в організмі синтезується підвищена кількість гормону кортизолу. Як наслідок, збільшується

рівень артеріального тиску і глікемія, виникає імуносупресія, що негативно впливає на стан дитини. Хронічний стрес може уповільнювати розмноження клітин організму ембріона і ріст плода. При цьому збільшується ризик невиношування, самовільного переривання вагітності або передчасних пологів. Підвищений рівень гормонів стресу негативно впливає на мозок ще не народженої дитини і може призвести в подальшому до проблем у вихованні.

Враховуючи вище викладене, існує необхідність дослідження психоемоційного стану вагітної, щоб зменшити показник акушерських, перинатальних та соматичних ускладнень.

Згідно дизайну нашого дослідження, нами було досліджено домінуючий тип емоцій вагітних з тромбоцитопенією. Ми використовували методику «Диференціальні шкали емоцій» за К. Ізардом (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

**Домінуючий тип емоцій досліджуваних за методикою К. Ізарда**

Емоція	Кількість балів	ГТ абс. ч. (%)	ІТП	
			Легкий та середньої важкості перебіг абс.ч. (%)	Тяжкий перебіг абс.ч. (%)
		n=88 (75,9%)	n=20 (17,2%)	n=8 (6,9%)
Цікавість	9-12	57 (64,8%)	11 (39,3%)*	—
Радість	6-9	65 (73,9%)	15 (53,6%)	4 (14,3%)**
Подив	9-12	19 (21,6%)	—	—
Горе	6-9	19 (21,6%)	5 (17,9%)	8 (28,6%)*;**
Гнів	9-12	—	—	—
Відраза	6-9	—	—	—

Презирство	6-9	—	—	—
Страх	9-12	49 (55,7%)	15 (53,6%)	8 (28,6%)*;**
Сором	6-9	—	5 (17,9%)	8 (28,6%)*
Провина	9-12	18 (20,4%)	15 (53,6%)*	7 (25%)**
Примітка. *- достовірність різниці показників груп ГТ та ІТП ( $p < 0,05$ ); **- достовірність різниці показників в групах ІТП легкого та середньої перебігу та тяжкого ( $p < 0,05$ )				

Згідно даних в таблиці 4.1, можна зробити висновок, що у переважній кількості вагітних з гестаційною тромбоцитопенією домінуючою емоцією є цікавість і радість. Слід відмітити, що у вагітних з легким перебігом ІТП (53,6%) також радість майбутнього материнства є домінуючою емоцією.

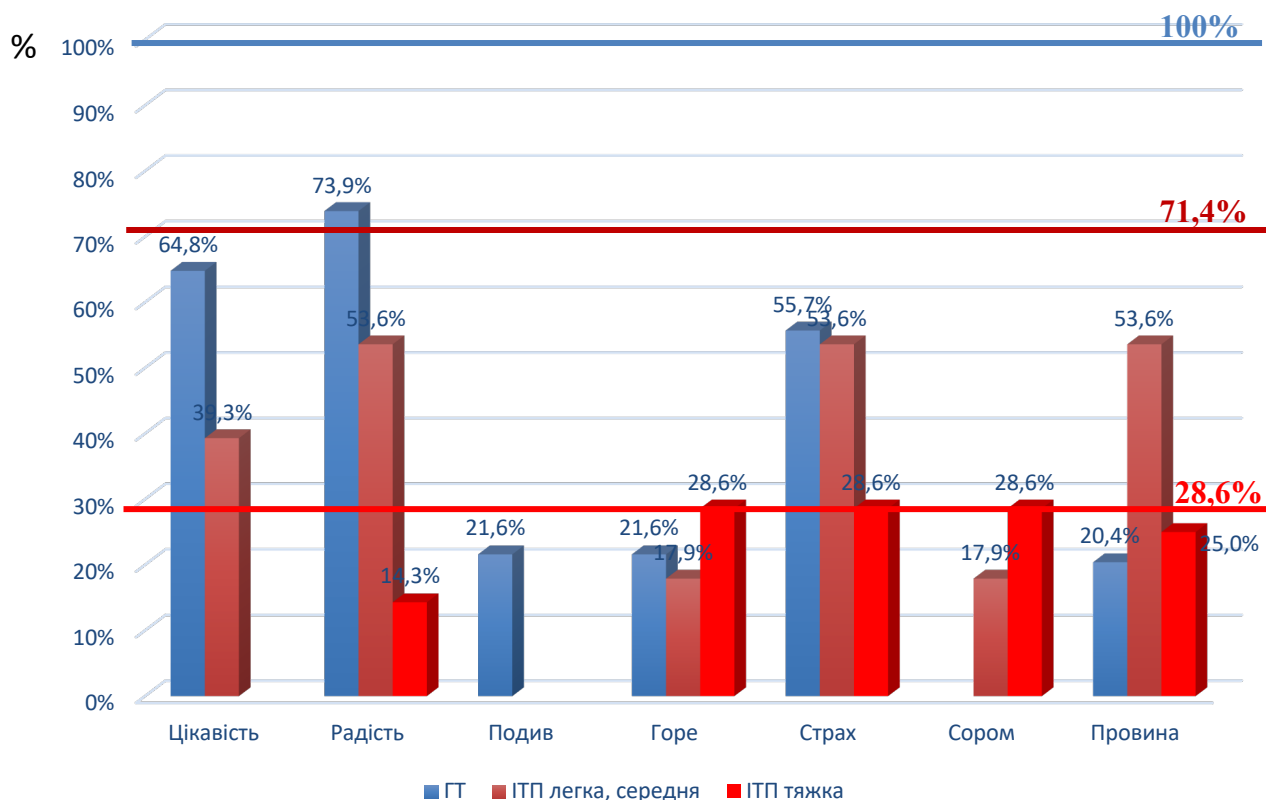
Звертає на себе увагу той факт, що всі жінки з важким перебігом ІТП мають домінуючу емоцію у вигляді страху і горя. Також, почуття провини властиве майже всім вагітним з тяжким перебігом ІТП, що складає 25% усіх хворих з ІТП та відчуття сорому (28,6% серед усіх вагітних з ІТП). Переважно жінки відчувають провину перед своєю майбутньою дитиною хвилюючись, що вона може успадкувати хворобу матері та мати ускладнення. Сором є домінуючою емоцією у тих вагітних, які страждають на геморагічний синдром, що, на думку жінок, знижує їх привабливість, зокрема перед чоловіком і близькими. Теоретичний аналіз питання емоційної сфери вагітних з тяжкою коморбідністю вказує на те, що виявлені нами емоції є характерними для даної категорії жінок.

Високий відсоток емоцій горя і подиву у 19 (21,6%) вагітних з гестаційною тромбоцитопенією пояснюється тим, що саме у цих пацієнтів спостерігалось суттєве зниження тромбоцитів, що потребувало госпіталізації і ретельного спостереження і жінки дуже переживали цей факт.

Емоції страху спостерігаються у переважній кількості всіх досліджуваних вагітних, що є природним фактом хвилювання вагітних за майбутнє своїх дітей і за своє життя враховуючи обтяжений соматичний анамнез.

На рисунку 4.1 для більшої наглядності представлено результати

дослідження домінуючої емоції вагітних з тромбоцитопенією.



**Рис. 4.1. Показники домінуючої емоції досліджуваних вагітних**

Важливим є той факт, що під час спілкування з вагітними з тромбоцитопеніями переважно імунного генезу, ми спостерігали деякі порушення у комунікації, відсутність бажання до спілкування. З метою виявлення впливу емоцій на міжособистісне спілкування вагітних з даною патологією було застосовано методика «Емоційні контакти» В.В. Бойко. Це дало можливість здійснити аналіз загального рівня емоційної ефективності у спілкуванні (таблиця 4.2).

На основі отриманих даних, ми можемо вказати, що значна кількість вагітних обох груп 73,9% та 53,6% у вагітних з ГТ та ІТП відповідно мають третій рівень емоційної ефективності у спілкуванні, на якому емоції в певній мірі заважають встановленню контактів з людьми.

Рівень ефективності спілкування, на якому наявні лише деякі емоційні

проблеми в спілкуванні показали 23,9% та 17,9% вагітних з ГТ та ІТП відповідно.

Таблиця 4.2

**Показники рівня емоційної ефективності у спілкуванні досліджуваних за методикою В.В. Бойко, абс.ч. (%)**

Рівні емоційної ефективності в спілкуванні	ГТ	ІТП	
		Легкий і середньої тяжкості перебіг	Тяжкий перебіг
	n=88 (75,9%)	n=20 (17,2%)	n=8 (6,9%)
П'ятий рівень	—	—	1(3,6%)
Четвертий рівень	2 (2,3%)	—	7 (25%)*
Третій рівень	65 (73,9%)	15 (53,6%)	—
Другий рівень	21(23,9%)	5 (17,9%)	—
Перший рівень	0	0	0
Примітка. *- достовірність різниці в порівнянні між групами ГТ та ІТП (p<0,05)			

Велика частка опитаних вагітних в групі з тяжким перебігом ІТП мали суттєві емоційні проблеми з комунікацією і спілкуванням (четвертий рівень), що пов'язано з загостренням основного захворювання і домінуванням емоцій страху, горя.

Для визначення проявів агресивності, нами була застосована методика дослідження агресивності Басса-Даркі. Дана методика дає можливість виявити не лише загальний рівень агресивності, але й визначити домінуючий тип агресивної поведінки. Здійснивши діагностику агресивності та форм її прояву, ми отримали результати, які представлено в таблиці 4.3. та 4.4.

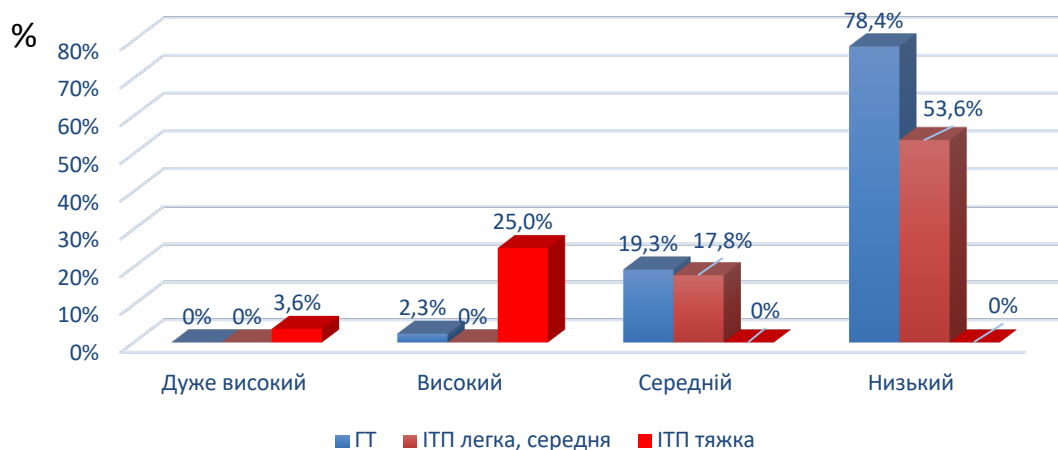


**Рівні агресивності досліджуваних вагітних за методикою Басса-Даркі,  
абс.ч.(%)**

Рівень агресивності (бали)	ГТ	ІТП	
		Легкий і середньої тяжкості перебіг	Тяжкий перебіг
	n=88 (75,9%)	n=20 (17,2%)	n=8 (6,9%)
Дуже високий (31-34)	—	—	1(3,6%)*
Високий (26-30)	2 (2,3%)	—	7 (25%)*
Середній (17-25)	17 (19,3%)	5 (17,9%)	—
Низький (0-13)	69 (78,4%)	15 (53,6%)	—
Примітка. *- достовірність різниці в порівнянні між групами ГТ та ІТП (p<0,05)			

Отримані дані свідчать про низький рівень агресивності у переважної кількості вагітних обох груп - 78,4% і 53,6% у жінок з ГТ та ІТП легкого і середнього ступеню відповідно. Звертає на себе увагу той факт, що високий і дуже високий рівень агресивності спостерігався у всіх вагітних, які мали тяжкий перебіг ІТП. Високий рівень агресії в цій групі корелює з високим рівнем емоційної ефективності спілкування, домінуванням емоцій страху, горя, суму, свідчить про конфліктність, і заважає встановлювати ефективну комунікацію.

На рисунку 4.2 відображено порівняння рівнів агресивності досліджуваних вагітних обох груп.



**Рис. 4.2. Розподіл досліджуваних вагітних за рівнем агресивності**

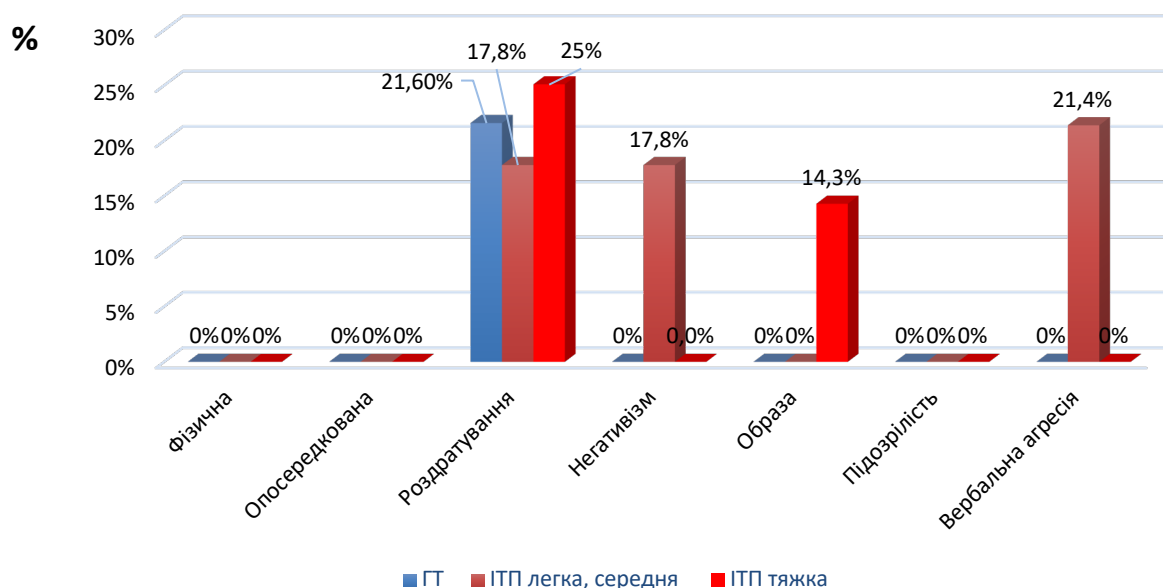
На наступному етапі обробки результатів діагностики емоційної сфери досліджуваних жінок було здійснено аналіз щодо домінування форми агресивної поведінки. Перш за все, слід відмітити, що відсутня фізична агресія і опосередкована. В групі вагітних з ГТ роздратування спостерігається у 19 (21,6%) серед всіх вагітних, які проявляли високий і середній рівень агресивності в цій групі. Домінуючим типом агресивної поведінки в групі вагітних з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою з легким та середньої важкості перебігом захворювання є негативізм, роздратування та деякі прояви вербальної агресії (17,8%, 17,8% та 21,4% відповідно). Зазначимо, що це стосується тих жінок, у яких захворювання було виявлено і підтверджено вперше під час даної вагітності. Ці жінки обурені наявністю виявленої патології, дуже хвилюються за свій стан і стан дитини і виражають своє хвилювання нерідко шляхом агресивних форм поведінки.

**Показники форм агресивності досліджуваних вагітних за методикою Басса-Даркі, абс.ч. (%)**

Форми агресивної поведінки (бали)	ГТ	ІТП	
		Легкий і середньої тяжкості перебіг	Тяжкий перебіг
	n=88 (75,9%)	n=20 (17,2%)	n=8 (6,9%)
Фізична (8-10)	—	—	—
Опосередкована (7-9)	—	—	—
Роздратування (9-11)	19 (21,6%)	5 (17,8%)	7 (25%)*
Негативізм (3-5)	—	5 (17,8%)*	—
Образа (6-8)	—	—	4 (14,3%)*
Підозрілість (8-10)	—	—	—
Вербальна агресія	—	6 (21,4%)*	—
Примітка. * - достовірність різниці в порівнянні між групами ГТ та ІТП (p<0,05)			

В групі жінок з тяжким перебігом ІТП переважає роздратування (25% серед всіх вагітних з ІТП) та образа (14,3%). Слід відмітити, що в цій групі досліджуваних немає проявів вербальної агресії, а вагітні переживають свій емоційний стан внутрішньо і без суттєвих зовнішніх проявів.

Порівняльні результати дослідження форм агресивної поведінки зображено на рисунку 4.3.



**Рис. 4.3. Розподіл досліджуваних вагітних за формою агресивної поведінки**

Зазначимо, що агресивність може виступати в якості властивості особистості і в якості домінуючої форми взаємодії з оточуючим світом. Для майже 20% вагітних з тяжкою соматичною патологією питання агресії та агресивності є актуальним в силу хвилювання за своє майбутнє, за здоров'я своєї дитини, тривалого лікування задля отримання ремісії, що в кінцевому рахунку спричиняє велике навантаження на нервову систему, зокрема, на психоемоційний стан вагітної.

Тривога є захисною реакцією організму на певні, небезпечні для нього ситуації. Вважається, що зміна гормонального фону під час вагітності, в тому числі значне збільшення естрогенів, і особливо прогестерону, в сироватці крові можуть посилювати наявні емоційні порушення. А за умови погіршення стану, що спричинено загостренням основного захворювання (поява геморагічного синдрому, тощо) рівень тривожності суттєво збільшується.

З одного боку, тривога виконує охоронну і мотиваційну функції, з іншого боку, тривожність може перешкоджати формуванню адаптивної поведінки. Як високий, так і низький ступінь інтенсивності тривоги не є оптимальними, найбільш адаптивним є помірний рівень тривоги, що відповідає оптимальному типу

відносини жінки до актуальної вагітності, оскільки в даному випадку тривога більшою мірою виконує охоронну функцію

Нами було досліджено рівень тривожності у жінок з гестаційною тромбоцитопенією та імунною тромбоцитопенією (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

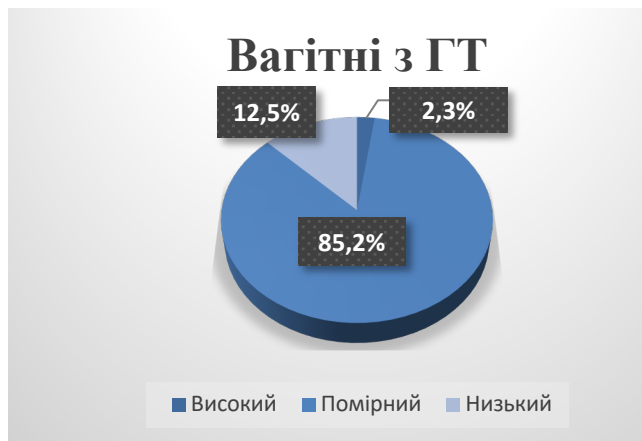
**Рівні тривожності досліджуваних вагітних за методикою Спілбергера та Ханіна, абс.ч. (%)**

Рівень тривожності (бали)	ГТ	ІТП	
		Легкий і середньої тяжкості перебіг	Тяжкий перебіг
	n=88 (75,9%)	n=20 (17,2%)	n=8 (6,9%)
Високий (45-80)	2 (2,3%)	2 (7,1%)	7 (25%)*
Помірний (31-44)	75 (85,2%)	18 (64,3%)	1 (3,6%)
Низький (20-30)	11 (12,5%)	—	—

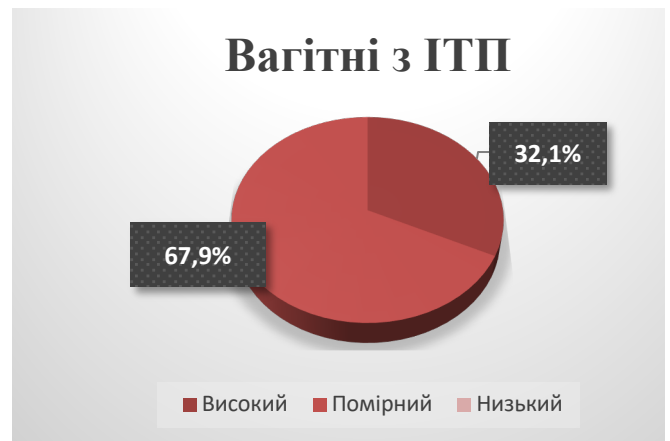
Примітка. \*- достовірність різниці в порівнянні між групами ГТ та ІТП (p<0,05)

За даними таблиці 4.5 видно, що високий рівень тривожності властивий майже всім вагітним з тяжким перебігом ІТП, що серед всіх жінок в групі з даною патологією складає 25%. Важливо зазначити, що переважна кількість вагітних обох груп має помірний рівень тривожності (85,2% та 64,3% вагітних з ГТ і ІТП відповідно). Низький рівень тривожності спостерігається лише у 12,5% жінок з ГТ.

На рисунках 4.4 та 4.5 наглядно показано розподіл досліджуваних вагітних за рівнем тривожності.



**Рис. 4.4. Розподіл досліджуваних вагітних з гестаційною тромбоцитопенією за рівнем тривожності**



**Рис. 4.5. Розподіл досліджуваних вагітних з імунною тромбоцитопенією за рівнем тривожності**

Отримані дані доводять, що у переважній кількості досліджуваних вагітних з ГТ помірний рівень тривожності має охоронну функцію, враховуючи задовільний стан жінок. Високий рівень тривожності у жінок з тяжким перебігом ІТП свідчить про нестабільний психоемоційний стан вагітних даної групи. Високий рівень тривожності сприяє формуванню психологічного дискомфорту, що характеризується станом внутрішньої напруженості, невпевненості, страху, зниженням настрою і песимістичною оцінкою перспективи. Песимістично налаштовані вагітні мають більший ризик ускладненого перебігу вагітності та пологів, а наявність тяжкої соматичної патології (в нашому дослідженні – імунна тромбоцитопенія) є значним тригером негативних результатів.

Вагітність є критичним перехідним періодом в житті жінки, коли психо-емоційний стан піддається підвищеному навантаженню через необхідність до адаптації. При цьому будь-які додаткові ускладнення можуть стати серйозним випробуванням, посилити внутрішній конфлікт або викликати стан гострої емоційної напруженості. Враховуючи наявність важкої коморбідності у вагітних, в подальшому слід звертати увагу на корекцію психо-емоційних порушень і залучення психологічної допомоги в лікуванні таких пацієнтів.

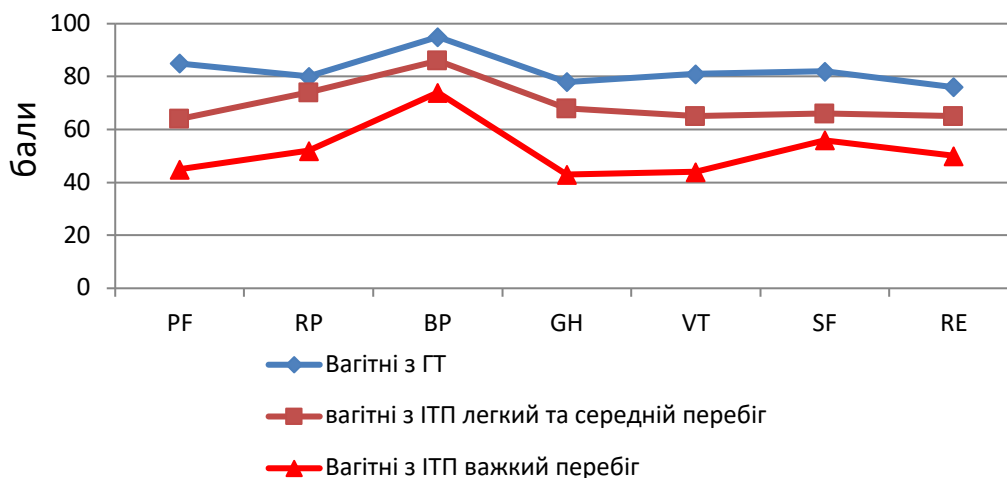
## 4.2 Оцінка якості життя як інтегрального показника ефективності лікування вагітних з тромбоцитопенією

В сучасній медицині важливим залишається визначення критеріїв для оцінки стану здоров'я вагітних жінок, які б адекватно відображали її показники фізичного, психологічного та соціального функціонування під час вагітності. Таким критерієм є оцінка рівня якості життя (ЯЖ).

Важливим є необхідність скласти уявлення про ефективність лікування за параметрами, які знаходяться на стику професійного підходу лікарів і суб'єктивної точки зору пацієнта, а позитивні зміни показника якості життя та наближення його до рівня практично здорових людей є загальноприйнятою метою лікувальних втручань.

Ми визначали показник якості життя за загальним опитувальником здоров'я MOS SF-36 [144], який є одним з найбільш поширених методів вимірювання якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Опитувальник включає визначення стану фізичного функціонування (PF, Physical Functioning), що характеризує стан здоров'я, який дозволяє виконувати фізичні навантаження (самообслуговування, підйом по сходах, перенесення ваги, тощо); впливу фізичного стану на рольове функціонування (RP, Role-Physical) (роботу, виконання буденної діяльності); інтенсивності болю (BP, Bodily Pain) та її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю; General Health (GH) - загального стану здоров'я - оцінка хворим свого стану здоров'я в даний момент і перспектив лікування; Vitality (VT) – життєва активність (наявність відчуття себе повним сил і енергії або знесилення); Social Functioning (SF) - соціального функціонування, визначається ступенем, за яким фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування); Role-Emotional (RE) – впливу емоційного стану на рольове функціонування, що передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання); Mental Health (MH) - самооцінки психічного здоров'я, що характеризує настрій (наявність депресії,

тривоги, загальний показник позитивних емоцій). В результаті узагальнюються 2 основних параметри: фізичний і психологічний компоненти здоров'я (рис.4.4).



**Рис. 4.6. Показники оцінки якості життя у вагітних з тромбоцитопенією за даними загального опитувальника здоров'я MOS SF-36**

За даними рисунку 4.6 можна зробити висновок про відносно задовільний рівень якості життя у жінок з гестаційною тромбоцитопенією. Звертає на себе увагу високий рівень показника PF - фізичного функціонування (85 балів), який характеризує стан здоров'я, що дозволяє виконувати фізичні навантаження. Високим є показник життєвої активності (VT)- більше 80 балів, що характеризує наявність сил і енергії у вагітних з гестаційною тромбоцитопенією. Відмічається тенденція до зниження якості життя за рахунок нестабільного емоційного стану (RE), цей показник дорівнює 76 балам, що доводить необхідність корекції психоемоційного стану навіть у жінок з легким перебігом коморбідності враховуючи наші дані щодо обстеження емоційного стану.

В групі вагітних з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою спострігається базове суттєве зниження якості життя. Таким чином, у вагітних з легким перебігом ІТП показники, що характеризують життєздатність (VT), стан фізичного функціонування (PF), емоційний стан (RE) коливаються в межах 65 балів, що характеризує значно знижену якість життя і напружений емоційний стан жінок.



Вагітні з тяжким перебігом ІТП мають незадовільний показник якості життя, що суттєво обмежує їх фізичну і соціальну активність та призводить до вираженої емоційної лабільності і нестабільності. Майже всі показники опитувальника коливаються в межах 45-50 балів, а оцінка жінками загального стану здоров'я (GH) в даний період часу на момент опитування і перспектив лікування складає 43 бали, що відповідає дуже низькому рівню.

На наш погляд вивчення якості життя у вагітних та породіль з коморбідністю, а саме з тромбоцитопенією, має велике значення для оцінки ефективності проведених лікувальних заходів, якості надання рододопоміжної допомоги. Ці дані були враховані в розробці алгоритму лікування вагітних з імунною тромбоцитопенією.

Соціальні, психологічні і фізіологічні складові якості життя дозволяють в кількісних виразах відобразити показники рівня психічного здоров'я вагітних. Зниження рівня окремих компонентів і загальної оцінки ЯЖ у вагітних з тромбоцитопенією свідчить про те, що таку вагітну слід вважати найбільш вразливою щодо впливу несприятливих факторів і порушення стану здоров'я. Отримані показники рівня ЯЖ вагітних з тромбоцитопенією є важливим критерієм щодо необхідності включення до алгоритму основного лікування в якості терапії супроводу консультацію перинатального психолога із відповідною психопрофілактичною і психотерапевтичною корекцією.

### **4.3 Обґрунтування копінг-стратегії у вагітних з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою**

Наявність хронічного соматичного захворювання у вагітної викликає під час гестації декілька проблем. Серед них оптимізація сприятливої для здоров'я поведінки, дотримання режиму прийому ліків, дотримання здорової дієти, регулярна фізична активність і покращення контролю ваги, може покращити наслідки, пов'язані з хронічними захворюваннями. В той же час, ініціювання та підтримання однієї або кількох змін у поведінці може бути складним для багатьох пацієнток, зокрема для тих, хто не може визначити пріоритети та керувати кількома

змінами способу життя для оптимізації результатів для власного здоров'я та здоров'я майбутньої дитини [153,154].

Певних успіхів можливо досягнути за рахунок коучингу щодо здоров'я, який стає ефективним інструментом для сприяння здоровій поведінці серед вагітних з одним або кількома хронічними захворюваннями. За своєю суттю коучинг щодо здоров'я – це орієнтований на пацієнта підхід до втручання, який використовує орієнтовані на рішення методи для підвищення мотивації та позитивних дій. Під час коучингових втручань тренери та пацієнти спільно працюють над визначенням цілей, які базуються на цінностях, сильних сторонах і вподобаннях пацієнта. Пацієнти вважаються експертами в тому, як здійснити тривалі зміни та подолати перешкоди у своєму житті. Комунікація між тренером і пацієнтом зосереджена на мотиваційних процесах, підтримці та підзвітності для формування самоефективності пацієнта для позитивних змін [154,155].

Для підвищення ефективності такого коучингу необхідно оцінити ставлення пацієнтки до власного здоров'я, її налаштованість на проведення терапії, яка іноді включає інвазивні методи (внутрішньовенні введення імуноглобуліну, наприклад), або терапії, яка може мати побічну дію (наприклад, глюкокортикоїди). З метою покращення результатів медичного коучингу доцільним є вивчення психометричним методом схильності вагітної долати проблеми, труднощі, виклики щодо можливого погіршення її стану, несприятливого перебігу її основного захворювання під час вагітності, певних ускладнень для її дитини. Таким психометричним методом є оцінка копінг-стратегії, обраної пацієнткою для подолання проблем [155,156,157].

Вважається, що правильно обрана індивідуумом копінг-стратегія подолання стресу пом'якшує взаємодію між екологічними стресорами та фізіологічними реакціями, які зрештою впливають на стан здоров'я та результати лікування. Розмова з лікарем, який володіє навичками Health Coaching, дозволяє обрати шляхи подолання проблеми, допомагає пацієнткам із серйозними проблемами зі станом здоров'я отримати навички подолання, щоб мати менше симптомів депресії.

За допомогою індивідуальних коуч-сесій, які проведені сумісно з перинатальним психологом, опитування проведено у 64 вагітних з тромбоцитопенією, які погодились на дане психометричне обстеження. При опитуванні використано інструмент щодо оцінки стратегій подолання CSI-SF [156,157].

Оригінальний перелік стратегій подолання (CSI) було розроблено для класифікації реакцій подолання на основі трьох складових: побажання, ціль, спрямованість реагування. В системі стратегій особи класифікуються за допомогою матриці 2x2, яка кількісно визначає ступінь загальної ефективності кожної стратегії. Зусилля щодо подолання спочатку класифікуються на:

- 1) Ступінь представлення копінг стратегії
- 2) Дії для залучення, пов'язані з підходом
- 3) Визначити стресори, які призводять до конфронтації
- 4) Визначення обмежувальних наслідків стресорів
- 5) Визначення психологічних та фізіологічних наслідків стресорів навколишнього середовища
- 6) Визначити, чи індивідуум застосовує стратегію відключення/уникнення, намагаючись обмежити вплив шкідливих подразників.

За результатами аналізу особливостей пацієнтки визначається два основних напрями копінг-стратегії:

1. Зусилля пацієнтки зосереджені на проблемі (task-oriented)
2. Зусилля пацієнтки зосереджені на емоціях (emotion-oriented).

Копінг, орієнтований на емоції, наголошує на регуляції афективної реакції, тоді як зосередження на проблемі подолання наголошує на управлінні тим, що викликає стресову ситуацію.

При коуч-сесіях з вагітними з тромбоцитопенією визначено наступні стресові фактори:

1. Ризик фатальної кровотечі
2. Ризик передчасних пологів

3. Ризик негативного впливу на дитину
4. Необхідність лікуватись глюкокортикоїдами (ускладнення)
5. Необхідність лікуватись внутрішньовенним імуноглобуліном (вартість, ефективність, тривалість ефекту)
6. Імовірність проведення спленектомії в майбутньому
7. Кровотеча з носової, ротової порожнини, синці на шкірі, висипка.

Зазначаємо, що при виявленні великої кількості стресових факторів, відносно мало відомо про моделі подолання в цій популяції вагітних. При стресових життєвих обставинах невідома загальна тенденція у таких пацієнток реагувати когнітивно та/або поведінково, щоб зменшити наслідки цих переживань. Метою даного дослідження було дослідити стратегії подолання через дослідження психометричних властивостей і фактору структури короткої форми переліку стратегій подолання (CSI-SF).

Нами було обрано CSI, тому що даний інструмент довів, що за його допомогою можливо адекватно вирішувати питання копінгу, він включає достатньо адресних факторів, які мають вирішальне значення для моделі дослідження, дозволяє класифікувати обрану індивідуумом копінг-стратегію, прийнятний в віковій групі жінок активного фертильного віку.

Спочатку CSI був побудований як анкета з 78 пунктів. Чотири точки шкали Лайкерта були використані для реєстрації учасників співбесіди. Респондентів просили оцінити загальну частоту, з якою вони використовують копінг стратегії. Відповіді на запитання надавались таким чином: 1 = «Ніколи», 2 = «Рідко», 3 = «Іноді», 4 = «Часто» і 5 = «Майже завжди».

Для зручності опитуваних оригінальний CSI було скорочено до версії з 16 елементів, структуровано відповідно до оригінальної шкали з чотирма субшкалами пунктів:

1. Залученість, орієнтованість на проблему
2. Розмежування, орієнтація на проблему
3. Залученість, орієнтація на емоції

4. Розмежування, орієнтація на емоції.

Пацієнтки отримували бали для кожної субшкали першого рівня:

1. Залучення та розірвання: діапазон = 8 – 40
2. Залучення, орієнтоване на проблему, зосередженість на проблемі:  
діапазон = 4 – 20
3. Розмежування, залучення, орієнтоване на емоції: діапазон = 4 – 20
4. Розмежування, орієнтоване на емоції: діапазон = 4 – 20.

*Таблиця 4.б.*

**Результати опитування щодо копінг стратегій згідно CSI-SF в  
обстеженій групі пацієнток**

Питання	Середнє значення	Фактор
Я складаю план дня та дотримуюсь його	16,22	2
Я шукаю світлу сторону речей	17,31	2
Я намагаюся проводити час наодинці	5,98	4
Я сподіваюся, що проблема вирішиться сама по собі	6,98	3
Я намагаюся виплеснути свої емоції	4,67	1
Я намагаюся розмовляти про проблему з другом або родиною	16,44	1
Я намагаюся вилучити проблему зі свого розуму	6,88	3
Я вирішую проблему власними роздумами	12,68	2
Я відступаю від ситуації та намагаюся відкласти рішення на перспективу	8,66	2
Я схильна звинувачувати себе	4,66	4
Я дозволяю своїм почуттям вийти з мене, щоб зменшити стрес	12,44	1
Я сподіваюся на чудо	6,88	3
Прошу близького друга чи родича,	15,98	1

якого я поважаю, про допомогу чи пораду		
Я намагаюся не думати про проблему	4,66	3
Я схильна критикувати себе	8,68	4
Я зберігаю свої думки і почуття всередині себе	4,22	4
1=Залученість, орієнтація на проблему, 2=Орієнтація на проблему, розмежування, 3=Залученість, орієнтація на емоції, 4=Розмежування, орієнтація на емоції. Оцінка відповідей (1 = ніколи, 2 = рідко, 3 =Іноді, 4 = часто, 5 = майже завжди)		

Таблиця 4.7

### Описова статистика та внутрішня узгодженість

Шкала	Середнє значення	Розподіл пацієнток	Діапазон
Залучення, орієнтація на проблему	16,88	30/64	4-20
Розмежування, орієнтація на проблему	14,98	12/64	4-20
Залучення, орієнтація на емоції	12,78	10/64	4-20
Розмежування, орієнтація на емоції	10,11	8/64	4-20

За результатами оцінки даних таблиць 4.6, 4.7 можливо зробити попередній висновок, що більшість вагітних з тромбоцитопенією орієнтовані на проблеми, в даній групі жінок залученість вагітних до вирішення проблем превалювала над такими, хто виявляв розмежування. Слід зазначити, що відкритість, залученість до спільного вирішення проблем дозволяє вагітним краще усвідомити реальний стан їх здоров'я, оцінити потребу в негайному лікуванні, в тому числі глюкокортикоїдами та/або внутрішньовенним імуноглобуліном.

Такий підхід сприяє комплаєнсу до лікування, більш швидкому та більш тривалому позитивному результату, який виражається в збільшенні числа тромбоцитів, необхідного для фізіологічного розродження, кесарева розтину, проведення нейроаксіальної анестезії пологів або абдомінального розродження.

Висновок розділу. Дослідження психоемоційного стану жінок з тромбоцитопенією виявило, що велика частка вагітних з тяжким перебігом ІТП мали суттєві емоційні проблеми з комунікацією і спілкуванням (четвертий рівень емоційної ефективності), що пов'язано з загостренням основного захворювання.

Високий і дуже високий рівень агресивності спостерігався у всіх вагітних, які мали тяжкий перебіг ІТП. Високий рівень агресії в цій групі корелює з високим рівнем емоційної ефективності спілкування, домінуванням емоцій страху, горя, суму, свідчить про конфліктність, і заважає встановлювати ефективну комунікацію.

Дослідження показника якості життя важливо виявило, що відносно задовільний рівень якості життя спостерігався у жінок з гестаційною тромбоцитопенією. Вагітні з тяжким перебігом ІТП мають незадовільний показник якості життя, що суттєво обмежує їх фізичну і соціальну активність та призводить до вираженої емоційної лабільності і нестабільності.

Зниження рівня окремих компонентів і загальної оцінки ЯЖ у вагітних з тромбоцитопенією свідчить про те, що таку вагітну слід вважати найбільш вразливою щодо впливу несприятливих факторів і порушення стану здоров'я. Отримані показники рівня ЯЖ вагітних з тромбоцитопенією є важливим критерієм щодо необхідності включення до алгоритму основного лікування в якості терапії супроводу консультацію перинатального психолога із відповідною психопрофілактичною і психотерапевтичною корекцією.

Задля нормалізації психоемоційного стану та комплаєнсу лікування доведено ефективність індивідуальних коуч-сесій. За результатами оцінки обраних пацієнтками копінг-стратегії, було обрано ефективні шляхи подолання існуючих психологічних проблем, як наслідок – покращилась прихильність до лікування, що, в свою чергу, сприяло результативності лікування, нормалізації психоемоційного стану та покращенню якості життя.

## РОЗДІЛ 5

# АНАЛІЗ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ЗГОРТАННЯ ТА ПОКАЗНИКА АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ АНТИТІЛ У ВАГІТНИХ З ІМУННОЮ ТРОМБОЦИТОПЕНІЄЮ

### 5.1. Дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу

Тромбоцити відіграють ключову роль в процесах первинного судинно-тромбоцитарного гемостазу. Одним з порушень функціонування тромбоцитів є тромбоцитопатія, що характеризується порушенням системи згортання крові внаслідок якісної неповноцінності, відсутності чи зменшення кількості, або дисфункції тромбоцитів (при цьому кількість тромбоцитів може бути нормальною). Для тромбоцитопенії характерні геморагічні ускладнення мікроциркуляторного типу у вигляді пурпури, рецидивних ясенних і носових кровотеч, менорагії, гематурії та крововиливів у внутрішні органи.

Для визначення функціонального стану тромбоцитів використовують тести агрегації з декількома агоністами з метою отримання повної картини тромбоцитарної відповіді. У стандартний набір агоністів при тестуванні входять АДФ, адреналін, ацетилсаліцилова кислота, колаген. Кожен з перерахованих агоністів має спеціалізовані рецептори на мембрані тромбоцитів.

АДФ - один з основних фізіологічних індукторів активації - міститься в щільних гранулах, а також виходить з пошкоджених еритроцитів і інших клітин. Він зв'язується з пурінергічними рецепторами на тромбоциті. Зв'язування одного з специфічних рецепторів тромбоцитів з АДФ призводить до зниження концентрації АДФ в тромбоциті, тим самим посилює відповідь.

Адреналін відноситься до слабких індукторів агрегації. Він діє на альфа-2 адренорецептор, викликає пригнічення аденилатциклази. Адреналін безпосередньо не змінює в'язкість зовнішньої мембрани, не впливає на рівень внутрішньоклітинного кальцію, зв'язування фібриногену або фосфорилування білків. Однак, при додаванні адреналіну спільно з іншим активатором вище зазначені процеси посилюються. Для визначення функціонального стану



тромбоцитів адреналін використовують як модулюючий агент і як самостійний активатор.

Відомий факт, що тромбоцити проявляють адгезію при контакті з тканинами, і колаген виступає як потужний активатор тромбоцитів. Для ефективної агрегації у відповідь на колаген не потрібно наявності екзогенного фібриногену.

Нами було визначено функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу під впливом вище вказаних індукторів агрегації. В таблиці 5.1 наведено дані щодо результатів тестів агрегації тромбоцитів у вагітних з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою легкого і середнього ступеню тяжкості.

*Таблиця 5.1*

**Функціональний стан тромбоцитів за даними тестів агрегації з різними агоністами у вагітних з ІТП легкого та середнього ступеня тяжкості**

Індуктор	Ступінь	N	Швидкість	N	Час	N
<b>Спонтанна агрегація:</b> Крива світлопропускання	0,75	0,83±0,5	1,51	1,99±0,06	1,44	1,5-4,5
Середній розмір агрегатів	0,89	0,94±0,24	0,34	0,63±0,01	2,57	3,5-4,5
<b>Індукована агрегація з АДФ</b> Крива світлопропускання	41,5	45,7±4,2	49,1	54,8±2,5	1,19	4-5
Середній розмір агрегатів	6,98	9,17±0,4	3,0	4,22±0,8	0,9	0,11-1
<b>Індукована агрегація з АК</b> Крива світлопропускання	0	38.9±1,2	9,45	44,3±2,9	0	3,5-4,5

Середній розмір агрегатів	0,59	6,9±0,8	1,17	17,8±0,5	0,04	0,25-1,5
<b>Індукована агрегація з колагеном</b> Крива світлопропускання	20,3	20,8±5	20	22±4,3	358	4-4,5
Середній розмір агрегатів	5,84	6,5±2,5	11,4	8,47±3,74	3,25	3,5-4,5
<b>Індукована агрегація з адреналіном</b> Крива світлопропускання	23,3 9	37,9±2,42	25,49	43,34±2,5	1,26	2,5-4
Середній розмір агрегатів	3,61	5,22±1,13	2,36	4,71±1,13	0,19	0,2-0,4
Примітка. N – норма показника.						

За даними таблиці 5.1 видно, що у вагітних з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості спостерігається пригнічення спонтанної агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ і адреналіном. Важливим є факт відсутності агрегації з ацетилсаліциловою кислотою. Залишається майже в межах норми індукована агрегація з колагеном. Враховуючи той факт, що колаген виступає як потужний активатор тромбоцитів і для ефективної агрегації у відповідь на колаген не потрібно наявності екзогенного фібриногену, у вагітних даної групи агрегація тромбоцитів ще підтримується. Слід зазначити, що в середньому, кількість тромбоцитів у жінок даної групи коливалась в межах –  $150-80 \times 10^9/\text{л}$ .

Дані про функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу під впливом індукторів агрегації у вагітних з імунною тромбоцитопенією тяжкого ступеню представлено в таблиці 5.2.

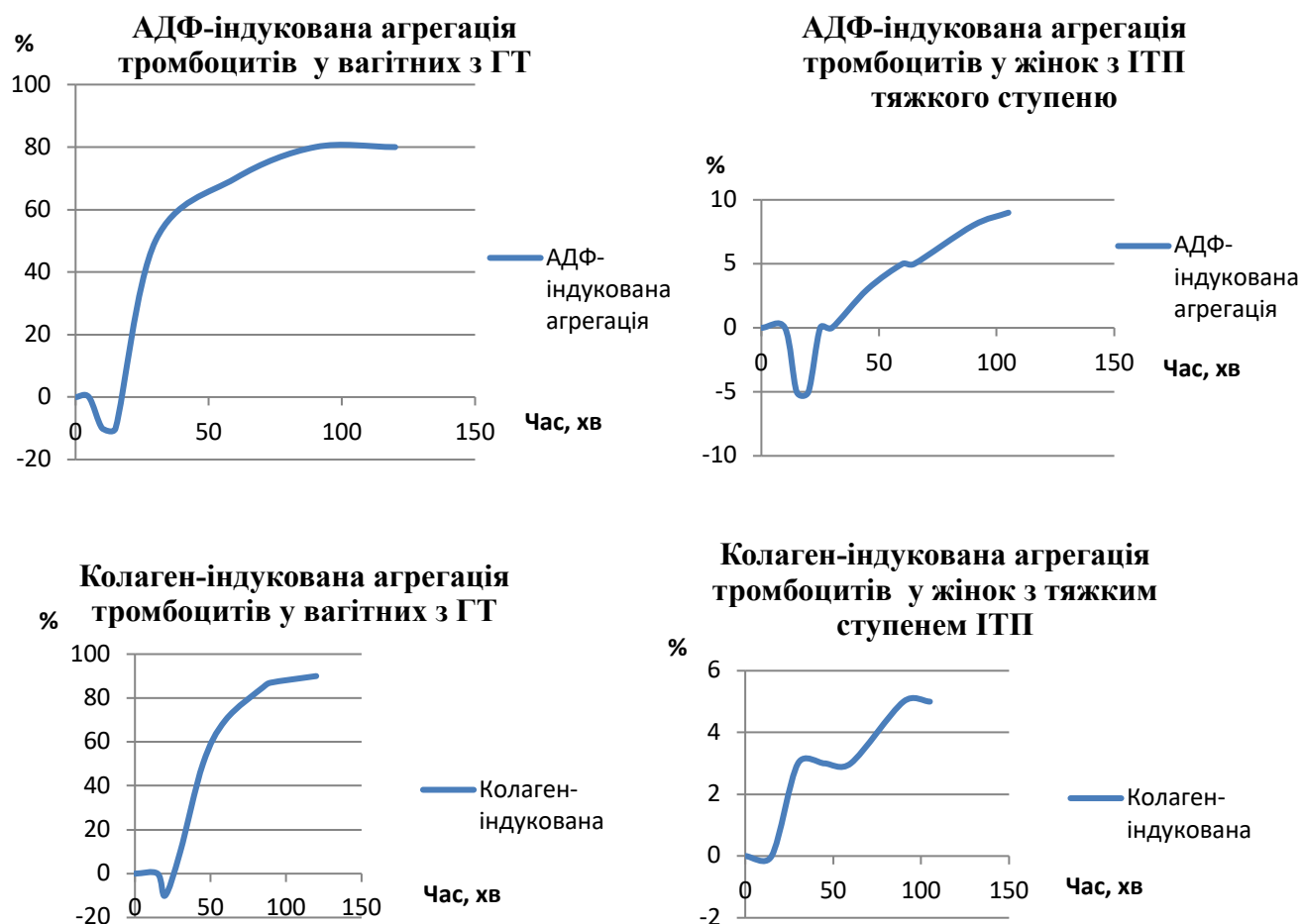
**Функціональний стан тромбоцитів за даними тестів агрегації з різними агоністами у вагітних з ІТП тяжкого ступеня перебігу**

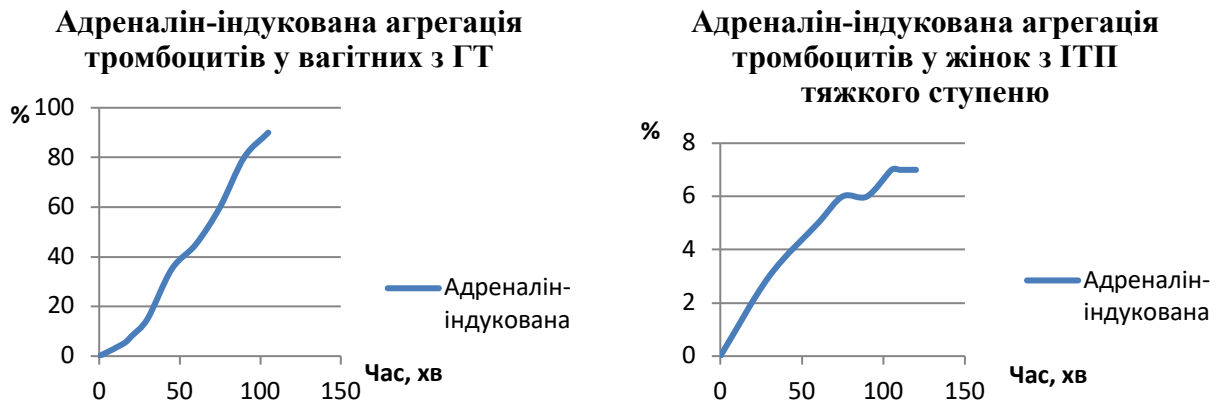
<b>Індуктор</b>	<b>Ступінь</b>	<b>N</b>	<b>Швидкість</b>	<b>N</b>	<b>Час</b>	<b>N</b>
<b>Спонтанна агрегація:</b> Крива світлопропускання	0,00	0,83±0,5	0,00	1,99±0,06	0,00	1,5-4,5
Середній розмір агрегатів	1,48	0,94±0,24	0,36	0,63±0,01	0,00	3,5-4,5
<b>Індукована агрегація з АДФ</b> Крива світлопропускання	8,37	45,7±4,2	38,5	54,8±2,5	0,31	4-5
Середній розмір агрегатів	2,66	9,17±0,4	6,61	4,22±0,8	0,32	0,11-1
<b>Індукована агрегація з АК</b> Крива світлопропускання	0,00	38,9±1,2	6,14	44,3±2,9	0,00	3,5-4,5
Середній розмір агрегатів	1,35	6,9±0,8	1,19	17,8±0,5	4,43	0,25-1,5
<b>Індукована агрегація з колагеном</b> Крива світлопропускання	5,20	20,8±5	4,46	22±4,3	4,06	4-4,5
Середній розмір агрегатів	0,78	6,5±2,5	1.06	8,47±3,74	0,06	3,5-4,5

<b>Індукована агрегація з адреналіном</b> Крива світлопропускання	0,85	37,9±2,42	0,96	43,34±2,51	0,02	2,5-4
Середній розмір агрегатів	0,71	5,22±1,13	0,08	4,71±1,13	0,05	0,2-0,4
Примітка. N – норма показника.						

Важливим є той факт, що індукована агрегація пропорційно знижується за умови зниження кількості тромбоцитів. Враховуючи, що середній показник тромбоцитів у вагітних з ІТП тяжкого ступеня коливався в межах від  $50 \times 10^9/\text{л}$ - до поодиноких в полі зору, відсутність спонтанної та індукованої агрегації у досліджуваних даної групи не є винятком.

На рисунку 5.1 представлено криву світлопропускання під час спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів в нормі та у вагітних з тяжким ступенем ІТП.





**Рис. 5.1. Крива світлопропускання у вагітних з ГТ та з ІТП тяжкого ступеню**

На рисунку 5.1 відображено адекватну відповідь на індуктори агрегації тромбоцитів (суттєве зростання світлопропускання впродовж певного часу) у вагітних з гестаційною тромбоцитопенією, що корелює з відсутністю геморагічних ускладнень і необхідністю спеціального лікування ( $r = 0,7$ ). На відміну від показників з ГТ, у вагітних з імунною тромбоцитопенією відмічається суттєво пригнічене, або майже відсутнє світлопропускання під час індукованої агрегації. В усіх жінок даної групи з ІТП тяжкого перебігу спостерігалось наявність геморагічного синдрому.

## 5.2 Дослідження на антитромбоцитарні антитіла

Відомим є той факт, що ІТП - набуте захворювання, для якого характерна підвищена деструкція тромбоцитів внаслідок утворення антитіл до їх мембранних антигенів, обумовлена аномальною відповіддю на антигени. В основі патологічного процесу лежить зрив імунологічної толерантності до власного антигену. Імунна реакція, що лежить в основі розвитку тромбоцитопенії, є складним багатоступеневим циклічним процесом, в якому беруть участь В-лімфоцити, Т-лімфоцити, НК-клітини, макрофаги, цитокіни. Страждає функція іммунокомпетентної системи організму, що характеризується зменшенням вмісту Т-лімфоцитів в крові, зниженням бласттрансформації з фітогемагглютиніном, збільшенням кількості В-лімфоцитів і нульових клітин. Антитіла виробляються В-лімфоцитами за допомогою Т-лімфоцитів, а відсутність останніх унеможлиблює відповідь В-клітин на антигени. Антитромбоцитарні аутоантитіла знаходяться під

контролем Т-хелперів і цитокінів. Доведено участь у виробленні імунологічної толерантності клітин Т-супресорів, які блокують включення В-лімфоцитів в процес антитілоутворення.

Таким чином, значне зниження рівня Т-лімфоцитів і відсутність їх регулюючого впливу обумовлює підвищену і неконтрольовану В-клітинну імунну відповідь, з чим пов'язано зростання рівня імуноглобулінів в сироватці крові хворих з ІТП. При дефіциті Т-супресорів В-лімфоцити можуть реагувати на різні антигени, в тому числі схожі на власні, що призводить до запуску аутоімунного процесу.

Високий титр антитіл до глікопротеїну мембрани тромбоцитів є додатковим показником, що вказує на імунний генез тромбоцитопенії.

Антитромбоцитарні антитіла прискорюють кліренс тромбоцитів з циркуляції. Зв'язування антитіл з тромбоцитами призводить до опосередкованого руйнування тромбоцитів фагоцитами. У пацієнтів з ІТП виробляються головним чином IgG - аутоантитіла проти глікопротеїнів GPIIb/IIIa або GPIb/IX поверхні тромбоцитів.

Ми проаналізували рівень антитромбоцитарних антитіл у вагітних з ІТП легкого, середнього та важкого ступеню (таблиця 5.2).

*Таблиця 5.3*

**Показники антитромбоцитарних антитіл у вагітних з імунною тромбоцитопенією, абс.ч. (%)**

<b>Показник антитромбоцитарних антитіл</b>	<b>Вагітні з ІТП легкого та середнього ступеню (n=20)</b>	<b>Вагітні з ІТП важкого ступеню (n=8)</b>	<b>Референтні значення</b>
Антитромбоцитарні антитіла > 1:10	13 (46,4%)	2 (7,1%)	< 1:10

Антитромбоцитарні антитіла > 1:100	3 (10,7%)	6 (21,4%)	< 1:10
Тромбаглютиніни присутні	немає (або дуже слабо виражена)	немає	немає
Тромболізینی > 15%	11 (39,3%)	5 (17,8%)	< 15%

Аналізуючи дані таблиці 5.3 слід відмітити, що антитромбоцитарні антитіла в титрі >1:10 спостерігались у 13 (46,4% серед всіх вагітних з ІТП) вагітних з ІТП легкого і середнього ступеню та у 2 (7,1%) вагітних з ІТП тяжкого ступеню захворювання. В високих титрах (>1:100) антитромбоцитарні антитіла діагностувались у 6 (21,4% серед всіх вагітних з ІТП, та 75% серед всіх вагітних з тяжким перебігом ІТП) жінок в групі з тяжким перебігом захворювання. Загалом, антитромбоцитарні антитіла спостерігаються у 24 (85,6%) вагітних з ІТП, що доводить імунний характер захворювання.

Слід відмітити, що тромболізینی виявлялись у 5 жінок з тяжким перебігом ІТП (17,8% серед всіх вагітних з ІТП і 62,5% серед жінок з тяжким перебігом ІТП) та у 11 вагітних з легким та середньої тяжкості перебігом захворювання (39,3% по відношенню до всіх вагітних з ІТП) що також підтверджує аутоімунний генез даної патології.

Виявлення антитромбоцитарних антитіл не корелює з тяжкістю перебігу ІТП ( $r = 0,3$ ).

Наявність антитіл до тромбоцитів пов'язано як з кількісними, так і якісними змінами тромбоцитів. З одного боку, взаємодія антитіл з антигенами призводить до руйнування тромбоцитів клітинами ретикулоендотеліальної системи в селезінці (і в меншій мірі в печінці) і виникнення тромбоцитопенії. З іншого боку, антитіла, що блокують глікопротеїни тромбоцитів, порушують процес дегрануляції і адгезії тромбоцитів, в результаті чого розвивається тромбоцитопатія. Клінічним проявом тромбоцитопенії і тромбоцитопатії є підвищена кровоточивість різного ступеня вираженості

Всі досліджувані вагітні мали підтвердження діагнозу ІТП біопсією кісткового мозку поза вагітністю. Враховуючи, що ми виявляли антитромбоцитарні антитіла не в усіх жінок з верифікованою даною патологією, це доводить, що аналіз на антитромбоцитарні антитіла характеризується не досить високою чутливістю, та є недостатньо специфічним.

Висновок розділу. За результатами дослідження виявлено зміни тромбоцитарної ланки гемостазу у жінок з ІТП. При легкому та середньої тяжкості перебігу залишається майже в нормі лише індукована колагеном агрегація. При тяжкому перебігу ІТП спонтанна та індукована агрегації знижені. При ГТ спостерігалась адекватна відповідь на індуктори агрегації. Дані результати свідчать, що при ІТП зменшення числа тромбоцитів знижує ефективність тромбоцитарної ланки гемостазу.

Антитромбоцитарні антитіла виявляються в 85,6% жінок з верифікованою ІТП, але, не корелюють з тяжкістю ІТП (що може свідчити про недостатню чутливість та специфічність даного методу дослідження, та не рекомендуються для рутинного використання їх визначення для діагностики ІТП).

Матеріали розділу викладено у наукових працях:

1. Давыдова Ю.В., Нетяженко В.З., Наумчик А.Н., Козачишин Н.И., Лиманская А.Ю. Анализ тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с иммунной тромбоцитопенией. Репродуктивная медицина № 3(48);2021: 61-76. DOI: 10.37800/RM.3.2021.61-75



## РОЗДІЛ 6

### СТАН МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО І ПЛОДОВОГО КРОВООБІГУ, ОСОБЛИВОСТЕЙ СТРУКТУР ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ З ТРОМБОЦИТОПЕНІЯМИ З УРАХУВАННЯМ БАЛАНСУ ГОРМОНІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ

#### 6.1 Стан матково-плацентарного і плодового кровообігу у жінок з тромбоцитопенією

Розвиток плацентарної дисфункції обумовлено морфофункціональними змінами в плаценті і супроводжується дистресом плода, затримкою його розвитку, та у великому відсотку випадків зумовлює перинатальну захворюваність та смертність.

Проведений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з тромбоцитопенією, свідчить про те, що частота й важкість перинатальних ускладнень залежать від виду патології та ступеня тяжкості. Здебільшого суттєві порушення стану плода і новонародженого спостерігаються у жінок з імунною тромбоцитопенією тяжкого ступеня.

Патологічні зміни кровотоку в системі «мати-плацента-плід» призводять до плацентарної дисфункції, що в свою чергу обумовлює порушення внутрішньоутробного стану плода. Первинною ланкою цього процесу є система мікроциркуляції плаценти, за оцінкою показників кровообігу в якій можна прогнозувати формування плацентарної недостатності навіть з другого триместру вагітності.

Важливим є неінвазивність методики Доплер - УЗД, яка дає можливість оцінити стан матково-плацентарного то фетоплацентарного кровообігу, які є тими важливими ланками, які забезпечують розвиток і функціонування органів і систем плода та дозволяють прогнозувати результат вагітності.

В таблиці 6.1 представлені показники стану матково-плацентарного кровообігу у вагітних з гестаційною та імунною тромбоцитопенією .

За даними таблиці 6.1 видно, що у вагітних з гестаційною тромбоцитопенією немає достовірно значущого погіршення стану матково-плацентарного кровообігу,

що підтверджується показниками індексів резистентності артерій пуповини, маткової та середньомозкової в межах референтних значень.

У вагітних з ІТП тяжкого ступеня спостерігається достовірне збільшення індексу резистентності артерій пуповини та маткових артерій, що свідчить про наявність плацентарної дисфункції, яка, в свою чергу, сприяє порушенню стану плода і новонародженого.

Таблиця 6.1

**Показники матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу у вагітних з ГТ та ІТП**

Показники	Вагітні з ГТ	Вагітні з ІТП		Контрольна група
		Легкий та середньої тяжкості перебіг	Тяжкий перебіг	
PI артерії пуповини	0,67 ± 0,01	0,69 ± 0,02	0,75 ± 0,01*	0,68 ± 0,02
PI маткової артерії	0,76 ± 0,01	0,76 ± 0,01	0,83 ± 0,01*	0,75 ± 0,01
PI у басейні СМА	0,61 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,620 ± 0,02	0,61 ± 0,01
Примітка. *- достовірність різниці між показниками в групах з ІТП та ГТ (p<0,05)				

Дані нашого дослідження доводять, що вагітні з ІТП, зокрема тяжким перебігом, складають групу високого ризику виникнення перинатальних ускладнень.

Враховуючи наявність плацентарної, зокрема, преплацентарної дисфункції, ми дослідили зв'язок між наявністю змін в кровообігу артерій пуповини і маткових артерій та ступенем вираженості порушень психосоматичного статусу зокрема в групі вагітних з імунною тромбоцитопенією тяжкого ступеня вираженості (таблиця 6.2).

**Зв'язок між показниками матково-плацентрного та плацентарно-  
плодового кровообігу та психосоматичним статусом**

Показники	Вагітні з ГТ	Вагітні з ІТП		Контрольна група
		Легкий та середньої тяжкості перебіг	Тяжкий перебіг	
РІ артерій пуповини	0,67 ± 0,01	0,69 ± 0,02	0,75 ± 0,01*	0,68 ± 0,02
РІ маткової артерії	0,76 ± 0,01	0,76 ± 0,01	0,83 ± 0,01*	0,75 ± 0,01
РІ у басейні СМА	0,61 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,61 ± 0,01
<b>Рівень тривожності</b>				
високий	2 (2,3%)	2 (7,1%)	7 (25%)*	
помірний	75 (85,2%)	18 (64,3%)	1 (3,6%)	
низький	11 (12,5%)	-	-	
<b>Рівень агресивності</b>				
високий і дуже високий	2 (2,3%)	-	8 (28,6%)	
середній	17 (19,3%)	5 (17,9%)		
низький	69 (78,4%)	15 (53,6%)		
Примітка. *- достовірність різниці між показниками в групах з ІТП та ГТ (p<0,05).				

В процесі дослідження рівня агресивності за методикою Басса-Даркі та показників матково-плацентрного та плацентарно-плодового кровообігу виявлена певна закономірність, а саме - високий і дуже високий рівень агресивності спостерігався у всіх вагітних 8 (28,6%), які мали тяжкий перебіг ІТП так само, як і збільшення індексу резистентності маткової артерії (0,75 ± 0,01) та артерій пуповини (0,83 ± 0,01) спостерігалось лише в цій групі досліджуваних

вагітних. Подібна закономірність відбувається з дослідженням рівня тривожності – високий рівень тривожності спостерігається в усіх вагітних з тяжким перебігом ІТП, що прямо корелює із збільшенням індексу резистентності в маткових артеріях і артеріях пуповини. Такі корелятивні зміни свідчать про виражений вазоконстрикторний ефект з боку судин стінки матки та пуповини.

Високий рівень тривожності і агресивності свідчить про нестабільний психоемоційний стан вагітних, сприяє формуванню психологічного дискомфорту, що характеризується станом внутрішньої напруженості, зниженням настрою і песимістичною оцінкою перспективи. Песимістично налаштовані вагітні мають більший ризик ускладненого перебігу вагітності та пологів, а в поєднанні із порушеннями матково-плацентарно та плацентарно-плодового кровообігу цей ризик суттєво зростає.

Аналіз динаміки гормонсинтезуючої функції плаценти показав, що у жінок з ІТП спостерігається відставання в темпах приросту основних плацентарних і фетальних гормонів (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

**Показники гормонів фетоплацентарного комплексу (нмоль/л)**

Термін вагітності	Група	Прогестерон	Плацентарний лактоген
І триместр	ГТ	110,1 ± 4,3	18,3 ± 6,9
	ІТП легкого ступ.	106,4 ± 7,6	17,3 ± 6,2
	ІТП тяжкого ступ.	(82,1 ± 11,5) *, **	(9,4 ± 5,3) *, **
	Контрольна	111,2 ± 5,2	19,8 ± 7,8
ІІ триместр	ГТ	240,4 ± 10,7	80,1 ± 7,9
	ІТП легкого ступ.	(199,8 ± 11,6) *	71,2 ± 13,5
	ІТП тяжкого ступ.	(150,4 ± 11,7) *, **	60,1 ± 7,1
	Контрольна	244,7 ± 11,7	79,6 ± 11,2
ІІІ триместр	ГТ	521,1 ± 12,6	257,3 ± 6,8
	ІТП легкого ступ.	511,8 ± 38,2	231,6 ± 6,7 *
	ІТП тяжкого ступ.	(405,7 ± 22,4) *, **	(193,7 ± 7,4) *, **
	Контрольна	521,7 ± 18,9	258,4 ± 6,1

Примітка. \* - достовірність різниці між показниками з контрольною групою ( $p < 0,05$ )

\*\* - достовірність різниці між показниками ІТП тяжкого та легкого ступеня

За даними таблиці видно, що у вагітних з ІТП тяжкого ступеню спостерігається ознаки плацентарної недостатності.

На 16-18 тижні плацента закінчує формування і починає функціонувати задля забезпечення життя плода. Стан функціонування плаценти в другому триместрі показово характеризує концентрація прогестерону в крові.

При плацентарній дисфункції, яка виникає на тлі порушення дозрівання плаценти, концентрація прогестерону суттєво зменшується. Так, за даними таблиці 6.3 спостерігається зменшення прогестерону у жінок з тяжким ступенем перебігу в II триместрі (ІТП  $150,4 \pm 11,7$  нмоль/л) та в III триместрі вагітності ( $405,7 \pm 22,4$  нмоль/л) в порівнянні із групою контролю ( $244,7 \pm 11,7$  нмоль/л та  $521,7 \pm 18,9$  нмоль/л) та групою вагітних з ІТП легкого ступеня ( $199,8 \pm 11,6$  нмоль/л та  $511,8 \pm 38,2$  нмоль/л) відповідно. Отримані дані свідчать про наявність плацентарної дисфункції у вагітних з ІТП тяжкого перебігу.

Слід відмітити, що концентрація плацентарного лактогену у вагітних з тяжким ступенем ІТП суттєво знижений впродовж III триместру вагітності ( $193,7 \pm 7,4$  нмоль/л) в порівнянні із показником в контрольній групі ( $258,4 \pm 6,1$  нмоль/л), що свідчить про зниження білковосинтезуючої функції плаценти. Також, таке стійке зниження показника плацентарного лактогену свідчить про зміни процесів анаболізму в ФПК.

Звертає на себе увагу відсутність змін концентрації прогестерону і плацентарного лактогену в групі вагітних з гестаційною тромбоцитопенією в порівнянні із групою контролю.

Результати дослідження показують, що у жінок з тяжким перебігом ІТП спостерігається плацентарна дисфункція та порушується білковосинтезуюча функція плаценти.

## **6.2 Морфологічні особливості структур плацент у жінок з тромбоцитопенією**

При макроскопічній оцінці 78 плацент досліджуваних жінок з тромбоцитопенією відзначається, що маса плацент в групі з гестаційною тромбоцитопенією і імунною тромбоцитопенією легкого і помірного ступеня тяжкості не відрізнялась достовірно від групи контролю ( $498,1 \pm 2,6$  г;  $495,0 \pm 1,3$  г та  $500,6 \pm 4,8$  г відповідно). У жінок з ІТП тяжкого ступеню маса плацент була достовірно зменшена в порівнянні із контрольною групою має тенденцію до зниження ( $480,8 \pm 2,2$  г та  $500,6 \pm 4,8$  г відповідно).

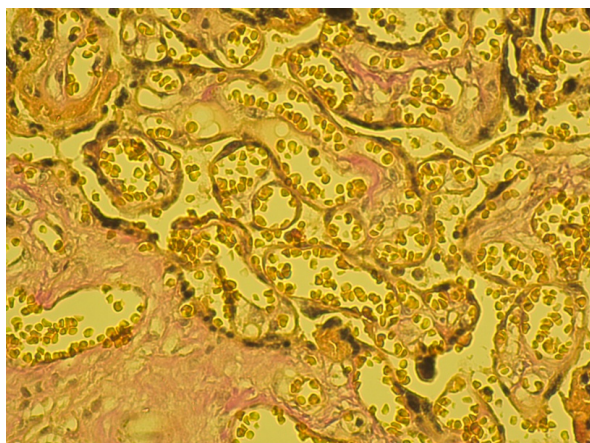
Плацента має переважно овальну форму без додаткових дольок. Плодова поверхня в усіх випадках виглядає гладкою, блискучою, сіруватого кольору. В більшості випадків 75 (96,2%) пуповина прикріплюється центрально, в 3 (3,8%) – парацентрально. Судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. Материнська поверхня плацент жінок з ГТ і ІТП легкого та середнього ступеня тяжкості є губчатої консистенції.

За даним таблиці 6.4 видно, що переважно інфаркти плаценти і виражене нефізіологічне відкладання солей Са спостерігається в групі жінок з ІТП тяжкого ступеня в порівнянні з контрольною групою та з жінками з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості. Так, інфаркти плаценти спостерігались в 5 (83,3%) з 6 жінок з ІТП тяжкого ступеню та у 1 (6,3%) з 16 жінок з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості. Спостерігаються поодинокі випадки, а саме у двох плацентах (3,6%), нефізіологічних дистрофічних змін з відкладанням кальцію у жінок з гестаційною тромбоцитопенією.

## Морфологічні особливості плацент у жінок з тромбоцитопенією

Групи	Макроскопія		
	Вага (г)	Передчасне старіння і інфаркти абс.ч., (%)	Нефізіологічні дистрофічні зміни (солі Са) абс.ч., (%)
ГТ	498,1 ± 2,6	—	2 (3,6%)*
ІТП легкого та середнього ступеня тяжкості	495,0 ± 1,3	1 (6,3%)	1 (6,3%)*
ТП тяжкого ступеня тяжкості	480,8 ± 2,2*	5 (83,3%)*, **	6 (100%)*, **
Контрольна група	500,6 ± 4,8	1%	1%
Примітка. *- достовірність різниці між показниками з контрольною групою (p<0,05) ** - достовірність різниці між показниками в групах ІТП легкого і середнього ступеня та тяжкого ступеня (p<0,05)			

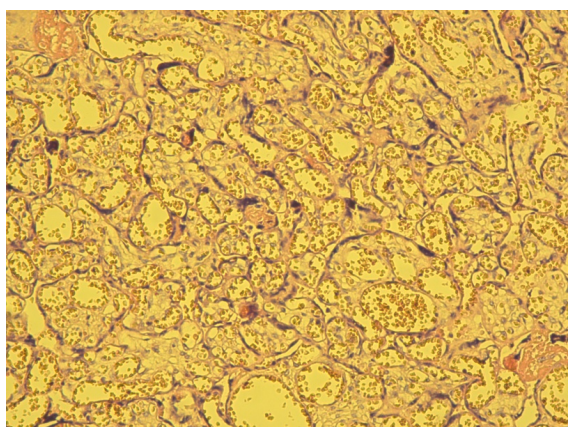
При мікроскопічному дослідженні в децидуальному шарові в 84% випадків було виявлено дистрофію і некроз деяких децидуальних клітин, які оточені фібриноідом, невелику кількість дрібно вогнищевих лімфогістіоцитарних інфільтратів. У жінок з ІТП тяжкого ступеню будова ворсинок відповідає терміну вагітності, але спостерігається розширення та повнокрів'я судин ворсин термінальних та середнього калібру (рис.6.1).



**Рис. 6.1 Плацента жінки 38 тижнів вагітності з ІТП тяжкого ступеню. Будова ворсинок відповідає терміну вагітності. Розширення та повнокрів'я судин ворсин термінальних та середнього калібру. Забарвлення за Ван-Гізон. Ок.10. Об.20.**

Слід відмітити, що структурною особливістю плацент жінок з ІТП тяжкого ступеню є ділянки зближення ворсин за допомогою синцитіальних містків та зменшення міжворсинчастого простору. Також, однією з характерних ознак, яка реалізується в плацентарну недостатність, є незрілість плаценти, що підтверджується морфологічним дослідженням.

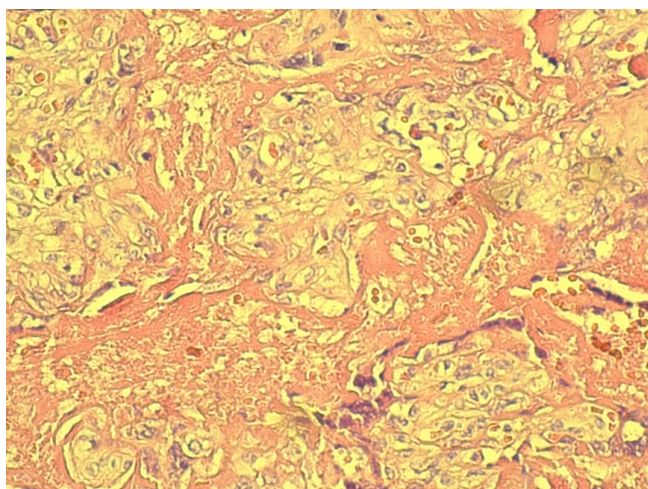
Характерна будова стовбурових ворсини в плацентах жінок з ІТП тяжкого ступеню призводить до зменшення міжворсинчастого простору (рис. 6.2). Власне ці стовбурові ворсини розповсюджуються аж до децидуальної базальної пластинки.



**Рис. 6.2. Плацента жінки 38 тижнів вагітності з тяжкою ІТП. Ділянки зближених ворсин за допомогою синцитіальних містків та зменшення міжворсинчастого простору. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок.10. Об.10.**



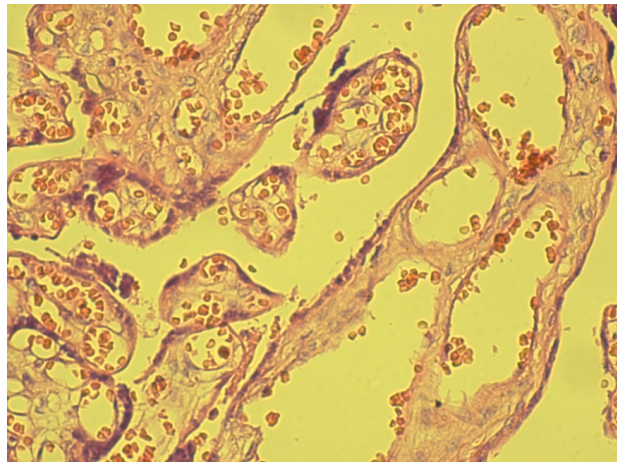
В плацентах жінок з ІТП тяжкого ступеню спостерігається раннє старіння плаценти, що проявляється склерозом і ділянками відсутності васкуляризації. Також, спостерігаються суттєві порушення мікроциркуляції та фібриноїдні відкладання в просторі між ворсинами плаценти у жінок цієї групи. До ознак старіння плаценти умовно відносять відкладення фібриноїду та солей Са в плаценті, дрібновогнищеві ішемічні інфаркти, фіброз ворсин, облітерацію судин, ділянки зближення ворсин, компенсаторну васкуляризацію ворсин хоріону. На рис. 6.3 спостерігається ділянка плаценти жінки з ІТП тяжкого ступеня з ознаками старіння, а саме – наявністю материнських інфарктів та облітерації судин.



**Рис.6.3. Плацента жінки 38 тижнів вагітності з тяжкою ІТП. Материнські інфаркти. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок.10. Об.10.**

Важливим є той факт, що під час фізіологічного старіння плаценти першими починають руйнуватися синцитій і елементи строми, а будова судин і їх функція порушуються значно менше на відміну від патологічного старіння плаценти, яке обумовлено впливом коморбідності жінки. Тобто, плацентарна недостатність в групі жінок з ІТП тяжкого ступеню проявляється нефізіологічним старінням плаценти з наявністю материнських інфарктів.

У жінок з вираженою тромбоцитопенією, яка виникає при ІТП тяжкого ступеню, спостерігається потовщення стінок середніх та дрібних судин плаценти з облітерацією їх просвіту та розвитком ангиоматозу (рис. 6.4.).



**Рис. 6.4. Плацента жінки 38 тижнів вагітності з тяжкою ІТП. Виражений ангіоматоз судин ворсин середнього калібру. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок.10. Об.20.**

При легкій і помірній ІТП є поодинокі ділянки руйнації судини та синцитіотрофобласту, а строма залишається незалученою. При гестаційній тромбоцитопенії вище вказані зміни в плаценті відсутні.

Висновок розділу. За даними дослідження матково-плацентарного кровообігу і результатам морфологічного і гістологічного дослідження плаценти можна зробити висновок про розвиток плацентарної недостатності переважно в групі ІТП тяжкого перебігу.

У вагітних з ІТП визначено достовірне збільшення індексу резистентності в судинах матково-плацентарного кровообігу, що обумовлює плацентарну дисфункцію та перинатальні ускладнення. Встановлена закономірність підвищеного рівня агресивності та тривожності у жінок з тяжким перебігом ІТП з підвищенням РІ судин матково-плацентарного кровообігу. Зміни концентрації прогестерону крові у вагітних з тяжкою ІТП свідчать про плацентарну дисфункцію, а зниження концентрації плацентарного лактогену про порушення білковосинтезуючої функції плаценти.

Зміни індексів резистентності в судинах пуповини та маткових в поєднанні із потовщенням стінок середніх та дрібних судин плаценти з облітерацією їх просвіту та розвитком ангіоматозу, нефізіологічним старінням плаценти з наявністю материнських інфарктів підтверджують наявність порушень

матковоплацентарного кровообігу і функціонування плаценти, що сприяє виникненню акушерських і перинатальних ускладнень.

Отримані дані досліджень обґрунтовують необхідність преконцепційної підготовки жінок з ІТП з метою отримання контролю над активністю аутоімунного процесу, а після настання вагітності проведення менеджменту згідно розробленого алгоритму діагностики і лікування тромбоцитопенії, зокрема з ІТП, що дозволить мінімізувати кількість акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали розділу викладено у наукових працях :

1. Наумчик О. М. Клінічний випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією, у жінки з синдромом Еванса. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.1(85): 91-99; DOI 10.15574/PP.2021.85.91
2. Наумчик О.М. Імунна тромбоцитопенія та вагітність: сучасні підходи до ведення складних випадків. Матеріали міжнародної студентської наукової конференції «Цифровізація науки та сучасні тренди її розвитку». Том 2. Дніпро 2021: 118-120. DOI 10.36074/liga-26.03.2021

## РОЗДІЛ 7

# РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЦИТОПЕНІЇ З УРАХУВАННЯМ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ДАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ

### 7.1 Обґрунтування алгоритму діагностики і лікування тромбоцитопенії з урахуванням індивідуального підходу до ведення вагітності і пологів

На сьогодні в умовах реформування галузі охорони здоров'я, в тому числі перинатальної служби, обов'язки антенатального спостереження частково делеговані лікарям загальної практики – сімейної медицини, тому з питаннями первинної діагностики та диференціальної діагностики у вагітної з тромбоцитопенією може стикатися як акушер-гінеколог, так і сімейний лікар.

Запропонований алгоритм дозволить лікарям первинної ланки надання перинатальної допомоги своєчасно та ефективно діагностувати тромбоцитопенію у вагітної – потенційно небезпечний стан для матері, плода та новонародженого, визначити подальший маршрут пацієнтки, що призведе до зниження акушерських та перинатальних ускладнень.

Стани, які призводять до зниження числа тромбоцитів під час вагітності можуть бути асоційовані з вагітністю або такими, які не є специфічними для вагітних жінок (таблиця 1.1).

Під час вагітності більшість випадків тромбоцитопенії пояснюється гестаційною тромбоцитопенією, яка не потребує лікування. Число тромбоцитів швидко відновлюється після пологів і даний стан не є небезпечним для новонародженого. Гестаційна тромбоцитопенія є діагнозом виключення.

Серед станів, неспецифічних для вагітності, які є причиною тромбоцитопенії, перше місце займає імуна тромбоцитопенія.

Під час диференційної діагностики після виключення ускладнень вагітності в якості причин тромбоцитопенії, конкуруючими діагнозами є гестаційна тромбоцитопенія та ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Саме між цими

станами першочергово необхідно проводити диференційну діагностику (таблиця 1.4).

Діагностичні заходи при підозрі на автоімунну тромбоцитопенічну пурпуру регламентовано наказом МОЗ України № 647 від 30.06.2010 р. Даний документ не містить рекомендацій щодо вагітних пацієнток.

Новим у запропонованому алгоритмі є впорядкована послідовність ланок діагностичного пошуку при виявленні тромбоцитопенії у вагітної пацієнтки (рисунок 7.1).

При виявленні тромбоцитопенії у вагітної жінки лікарем первинної ланки надання акушерської допомоги повинно бути враховано: термін вагітності, наявність клінічних проявів, особистий і сімейний анамнез захворювань, ліки, що приймає вагітна. В разі необхідності повинно бути призначено додаткові обстеження.

Залежно від аналізу отриманих даних вагітна:

- може бути проконсультована профільним спеціалістом з в ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» лікарем-інтерністом за наявності екстрагенітальної патології, що має одним із проявів тромбоцитопенію;

- повинна бути госпіталізована в заклад III рівня надання акушерської допомоги за наявності екстрагенітальної патології, на фоні якої виникло ускладнення вагітності, що має проявом тромбоцитопенію;

- повинна бути госпіталізована у заклад II рівня надання акушерської допомоги при виявленні ускладнення вагітності без передіснуючої екстрагенітальної патології;

- потрібно провести диференційну діагностику гестаційної та ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури;

- в разі наявності гестаційної тромбоцитопенії, при відсутності екстрагенітальної патології та показань до госпіталізації, рекомендовано спостереження з визначенням тромбоцитів кожні два тижні в загальному аналізі крові з ручним підрахунком;

- в разі наявності ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури необхідна консультація гематолога та лікаря-інтерніста в ДУ «ПАГ ім. акад.О.М. Лук'янової НАМН України».

Тяжка тромбоцитопенія при вагітності має потенційні ризики геморагічних ускладнень з боку матері, плода та новонародженого. Найчастішою причиною тромбоцитопенії тяжкого ступеню при вагітності виступає імунна тромбоцитопенія. В основі алгоритму покладено проведення профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з імунною тромбоцитопенією, яку діагностовано до- або під час вагітності.

В Україні немає затвердженого документу, що регламентує діагностичні та лікувальні заходи при імунній тромбоцитопенії у вагітних.

Метою лікування є досягнення безпечних цільових значень рівня тромбоцитів залежно від гестаційного терміну.

Новим у запропонованому алгоритмі є впорядкована послідовність етапів лікування залежно від терміну гестації та клінічних проявів, із поетапним контролем ефективності (рисунок 7.2).

Вагітні з рівнем тромбоцитів  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  без проявів геморагічного синдрому не потребують лікування до 36 тижнів (або раніше за наявності показань для дострокового розродження). Після 36 тижнів цільовий рівень тромбоцитів становить більше  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Наявність геморагічного синдрому є показанням до призначення лікування з будь-яким рівнем тромбоцитів та терміном вагітності. Проявами геморагічного синдрому є наявність петехіальних висипів, синців на шкірі, кровоточивості ясен, носових кровотеч, кровотечі із шлунково-кишкового тракту, маткової кровотечі, внутрішніх крововиливів, макрогематурії. За наявності факторів ризику, що вимагають призначення антикоагулянтної терапії, безпечним є рівень тромбоцитів –  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Цільовими рівнями тромбоцитів для безпечних пологів є  $50 \times 10^9/\text{л}$ , для виконання регіонарної анестезії –  $80 \times 10^9/\text{л}$ .

Вид терапії вагітним з ІТП обирається за такими критеріями:

- необхідність у швидкому настанні ефекту,

- необхідність у тривалому ефекті,
- рівновага між потенційною користю та можливими побічними ефектами.

I лінія терапії.

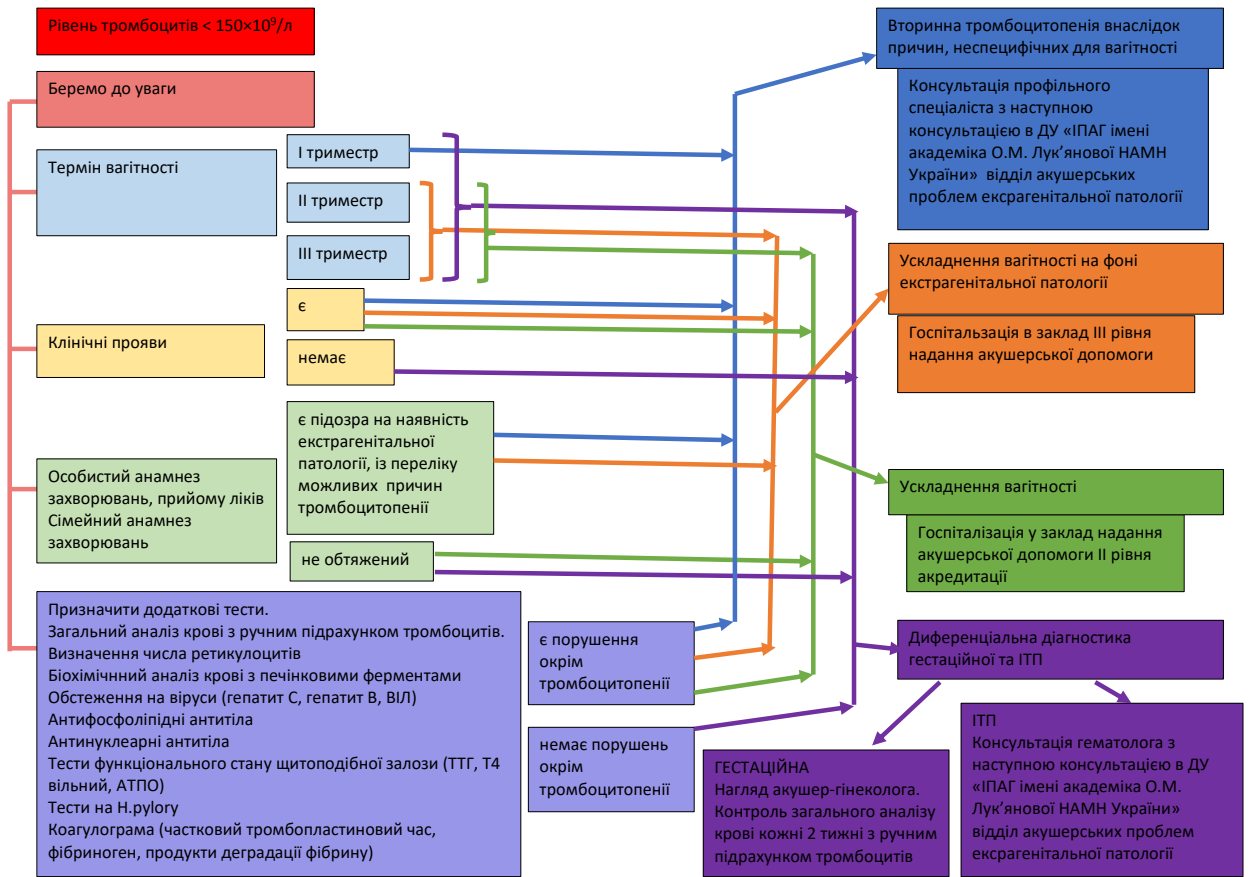
**Оральні кортикостероїди.** Початкова доза 20 мг/добу преднізолону з наступним зниженням дози до мінімально ефективної або підвищенням до 1мг/кг. Початковий ефект 4-14 днів, максимальний 7-28 днів. Дексаметазон не рекомендовано як препарат вибору з причини вищого рівня побічних ефектів як для матері, так і для плода. Прийом максимальної дози преднізолону не рекомендовано більше 4х тижнів, оскільки, за відсутності наростання лікувального ефекту збільшується ризик побічних реакцій. Для тривалого застосування оптимальним препаратом є метилпреднізолон, який має найкращу переносимість та менш виражені побічні ефекти. Необхідною є терапія супроводу. Поступове зниження дози за досягнення ефекту проводиться за загальними принципами для системного застосування кортикостероїдів.

**В/в імуноглобулін.** Початкова доза 1г/кг. Початковий ефект 1-3 день, максимальний 2-7 днів.

II лінія терапії. **Комбінація** орального кортикостероїду та в/в імуноглобуліну або високо-дозованого метилпреднізолону та в/в імуноглобуліну.

III лінія терапії. **Препарати резерву.** Азатіоприн. Початковий ефект 30-90 днів. Циклоспорин. Початковий ефект 3-4 тижні. Ретуксимаб. Початковий ефект 7-56 днів. Агоністи тромбопоестинових рецепторів – ельтромбопаг (початковий ефект 7-28 днів). Рекомбінантний людський тромбopoетин

За необхідністю екстреного підвищення рівня тромбоцитів призначається трансфузія тромбоконцентрату.



**Рис.7.1 Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії під час вагітності**



**Рис.7.2 Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії при вагітності**



## **7.2 Вивчення ефективності розробленого алгоритму діагностики і лікування тромбоцитопенії з урахуванням індивідуального підходу до ведення вагітності і пологів**

Ефективність розробленого алгоритму ми вивчали на 78 породіллях серед 116 досліджуваних вагітних з тромбоцитопенією, які народили в нашій клініці. Досліджувані породіллі були розподілені таким чином- з гестаційною тромбоцитопенією було 56 (71,8%) жінок, а з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою 22 (28,2%) жінки. Серед жінок, які народили, з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою з тяжким перебігом захворювання було 6 (27,3%) жінок, з легким і середньої тяжкості перебігом - 16 (72,7%) жінок. Контрольну групу склали 88 породіль з тромбоцитопенією (за даними клініко-статистичного аналізу), які народили в акушерських клініках ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», до яких застосовувались традиційні схеми диференційної діагностики і альтернативне лікування. Серед контрольної групи породілі з гестаційною тромбоцитопенією склали 28 (31,8%) та 60 (68,2%) породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Серед останніх 33-55% мали тяжкий ступінь та 27-45% легкий і середній ступінь перебігу захворювання.

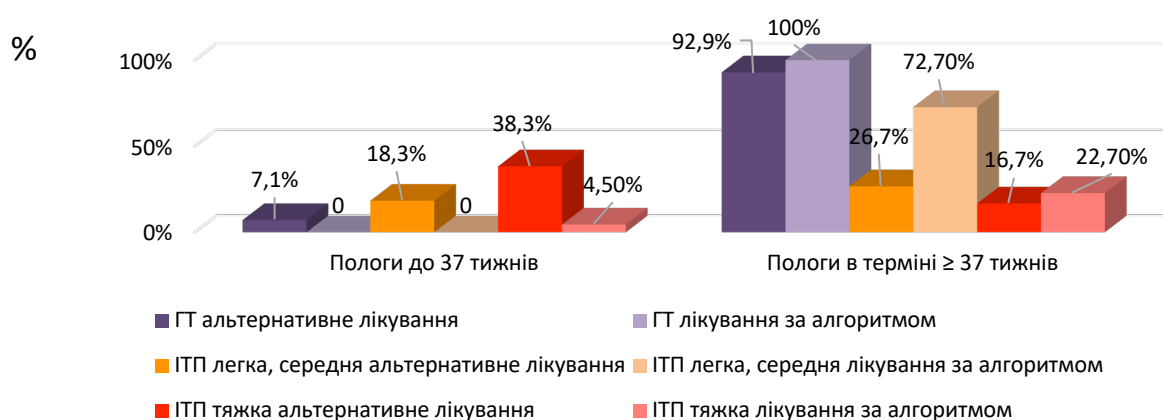
Слід відмітити, що в усіх породіль, яким було проведено диференційну діагностику та лікування згідно розробленого алгоритму і діагностовано гестаційну тромбоцитопенію, не було перинатальних втрат, народження дітей в терміні менше 37 тижнів та з оцінкою за Апгар при народженні нижче 6 балів.

В таблиці 7.1 представлено терміни розродження в досліджуваних групах вагітних в залежності від використання розробленого алгоритму.

**Розподіл вагітних відповідно до терміну розродження в досліджуваних групах після використання розробленого алгоритму лікування, абс.ч. (%)**

Групи	Розродження в терміні вагітності менше 37 тижнів		Розродження в терміні вагітності після 37 тижнів	
	Альтернативне лікування	Лікування за алгоритмом	Альтернативне лікування	Лікування за алгоритмом
ГТ	2 (7,1%)	0 (0%)	26 (92,9%)	56 (100%)*
ІТП (загалом)	34 (56,7%)	1 (4,5%)	26 (43,3%)	21 (95,5%)*
ІТП легкого та середнього ступеня тяжкості	11 (18,3%)	0 (0%)*	16 (26,7%)	16 (72,7%)*
ІТП тяжкого ступеня	23-38,3%	1-4,5%*	10-16,7%	5-22,7%*

Примітка. \* - достовірність різниці в порівнянні між показниками в групах з альтернативним лікуванням та після лікування згідно розробленого алгоритму.



**Рис. 7.3 Терміни розродження вагітних в досліджуваних групах після використання розробленого алгоритму лікування**

За даними таблиці 7.1 та рисунку 7.3 видно, що 100% породіль з гестаційною тромбоцитопенією при застосуванні розроблених алгоритмів народили в терміні 38-40 тижнів вагітності. Слід відмітити, що у 7,1% вагітні з гестаційною тромбоцитопенією при отриманні альтернативного лікування, були розроджені в терміні менше 37 тижнів вагітності.

В групі породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, які отримували альтернативне лікування відмічається більше половини жінок, які народили до 37 тижнів вагітності (56,7%) а термінові пологи відбулися в 43,3%.

Ефективність розробленого алгоритму доводять дані щодо розродження в групі жінок з ІТП. Так, відмічаються лише 1 (4,5%) передчасні пологи серед жінок, що обстежувались та отримували лікування згідно розробленого алгоритму, в порівнянні із 34 (56,7%) в групі з альтернативним лікуванням. Слід відмітити, що у випадку передчасних пологів у досліджуваній групі відмічався вкрай важкий перебіг захворювання. Також, достовірно високим є відсоток термінових пологів в досліджуваній групі жінок з ІТП 95,5% на відміну від 43,3% в групі з альтернативним лікуванням.

Дуже важливим є той факт, що відсоток передчасних пологів в групі жінок з ІТП тяжкого ступеню, які отримували лікування згідно розробленого алгоритму складає 1 (4,5%) в порівнянні із 23 (38,3%) – в групі з альтернативним лікуванням.

Всі жінки досліджуваної групи з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості перебігу захворювання були розроджені в терміні 38-40 тижнів вагітності.

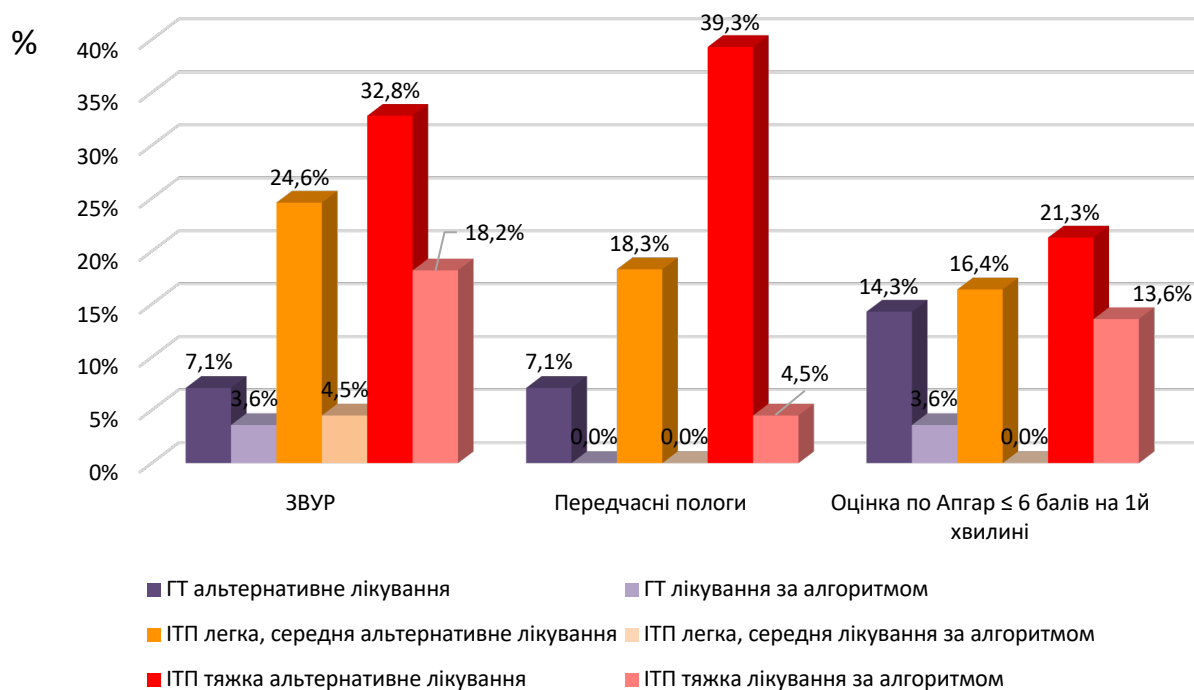
В таблиці 7.2 наведено перинатальні результати досліджуваних породіль з тромбоцитопенією

**Перинатальні результати у породіль з тромбоцитопенією в залежності від  
отриманого лікування, абс.ч. (%)**

Група вагітних	Затримка внутрішньо-утробного розвитку плода		Народились передчасно		Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв. <6 балів	
	Альтернативне лікування	Лікування за алгоритмом	Альтернативне лікування	Лікування за алгоритмом	Альтернативне лікування	Лікування за алгоритмом
ГТ	2 (7,1%)	2 (3,6%)	2 (7,1%)	0*	4 (14,3%)	2 (3,6%)
ІТП (загалом)	35 (57,3%)	5 (22,7%)*	35 (57,3%)**	1 (4,5%)*	23 (37,7%)	3 (13,6%)*
ІТП легкого та середнього ступеня тяжкості	15 (24,6%)	1 (4,5%)*	11 (18,3%)	0*	10 (16,4%)	0*
ІТП тяжкого ступеня	20 (32,8%)	4 (18,2%)*	24 (39,3%)**	1 (4,5%)*	13 (21,3%)	3 (13,6%)*
Примітка. * - достовірність різниці в порівнянні між показниками в групах з альтернативним лікуванням та після лікування згідно розробленого алгоритму ( $p < 0,05$ )						
** - 1 пологи двійнею.						

Аналіз даних з таблиці 7.2 та рисунку 7.4 доводить ефективність розробленого алгоритму лікування. Достовірно менше дітей, народжених передчасно та тих, хто отримав оцінку по Апгар нижче 6 балів серед жінок, які отримували при вагітності лікування згідно розробленого нами алгоритму. Лише 13,6% новонароджених від матерів з ІТП в групі дослідження мали оцінку менше 6 балів порівняно з 37,7% серед породіль, які отримували альтернативне лікування.

Також, звертає на себе увагу значно менший відсоток новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку у жінок, пролікованих згідно розробленого алгоритму з ІТП, на відміну від вагітних з даною патологією, які мали альтернативне лікування (22,7% проти 57,3% відповідно).



**Рис. 7.4 Перинатальні результати у породіль з тромбоцитопенією в залежності від отриманного лікування**

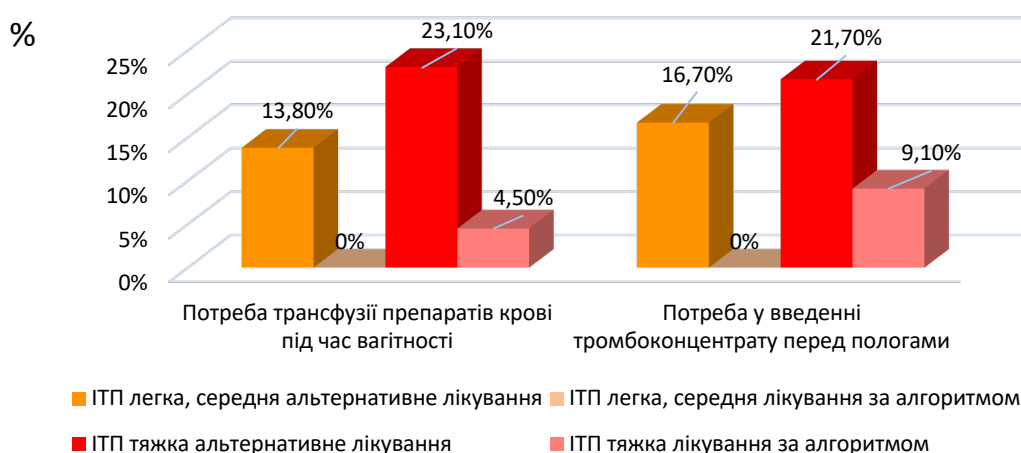
Звертає на себе увагу, що серед шести жінок з ІТП тяжкого ступеню, передчасно народилась лише 1 дитина (4,5% серед всіх жінок з ІТП), що доводить ефективність лікування та можливість пролонгувати вагітність до терміну строкових пологів навіть серед жінок з тяжким ступенем перебігу даної патології.

Слід відмітити, що у вагітних які отримували лікування згідно розробленого нами алгоритму (таблиця 7.3) спостерігається достовірне зменшення необхідності трансфузії препаратів крові під час вагітності та термінового підвищення показника тромбоцитів перед пологами. Здебільшого, це сталося завдяки персоналізованому підходу до кожної жінки, вчасне призначення терапії I лінії, адекватне реагування з переходом на терапію II лінії в разі резистентності до глюкокортикостероїдної терапії у вагітних з ІТП.

**Трансфузія препаратів крові та тромбоконцентрату жінкам з ІТП в залежності від отриманого лікування впродовж вагітності, абс.ч. (%)**

Показник	Альтернативне лікування		Лікування згідно розробленого алгоритму	
	ІТП легкого та середнього ступеню тяжкості	ІТП тяжкого ступеня	ІТП легкого та середнього ступеню тяжкості	ІТП тяжкого ступеня
Потреба трансфузії препаратів крові під час вагітності	9 (13,8%)	15 (23,1%)	0*	1 (4,5%)*
Потреба у введенні тромбоконцентрату перед пологами	10 (16,7%)	13 (21,7%)	0*	2 (9,1%)*

Примітка. \* - достовірність різниці в порівнянні між показниками в групах з альтернативним лікуванням та після лікування згідно розробленого алгоритму ( $p < 0,05$ )



**Рис. 7.5 Трансфузія препаратів крові та тромбоконцентрату жінкам з ІТП в залежності від отриманого лікування впродовж вагітності**

Так, з таблиці 7.3 та рисунку 7.5 видно, що у вагітних з імунною тромбоцитопенією легкого та середнього ступеня тяжкості після отриманого лікування згідно розробленого алгоритму спостерігається суттєве зниження потреби у трансфузії препаратів крові впродовж вагітності та тромбоконцентрату перед пологами. Тільки у 1 вагітної (4,5%) виникала необхідність трансфузії препаратів крові під час вагітності та у 2 (9,1%) – у введенні тромбоконцентрату перед пологами, і тільки в групі тяжких ІТП. В групі порівняння, в 36,9% було виконано трансфузію препаратів крові під час вагітності та в 38,4% перед пологами.

Значної уваги набуває той факт, що в групі жінок з тяжким перебігом ІТП потреба в трансфузії компонентів крові та тромбоконцентрату виникала не в усіх вагітних. Так, у 2 (9,1%) вагітних з тяжким перебігом ІТП, які лікувались згідно розробленому алгоритму, виникла потреба в введенні тромбоконцентрату та у 1(4,5%) – у трансфузії препаратів крові в порівнянні із 13 (21,7%) та 15 (23,1%) відповідно серед вагітних, що отримували альтернативне лікування.

Застосування препаратів крові пов'язано із потенційним ризиком інфекційних ускладнень, інфузійних реакцій, та, згідно стратегії Patient Blood Management, повинно бути мінімізоване до використання лише з метою швидкого досягнення безпечного рівня показників крові у термінових випадках (пологи, ускладнення, та ін.) [136]. Вибір оптимальної стратегії лікування та допологової підготовки згідно розробленого алгоритму дозволив знизити показник трансфузій у вагітних та породіль з ІТП.

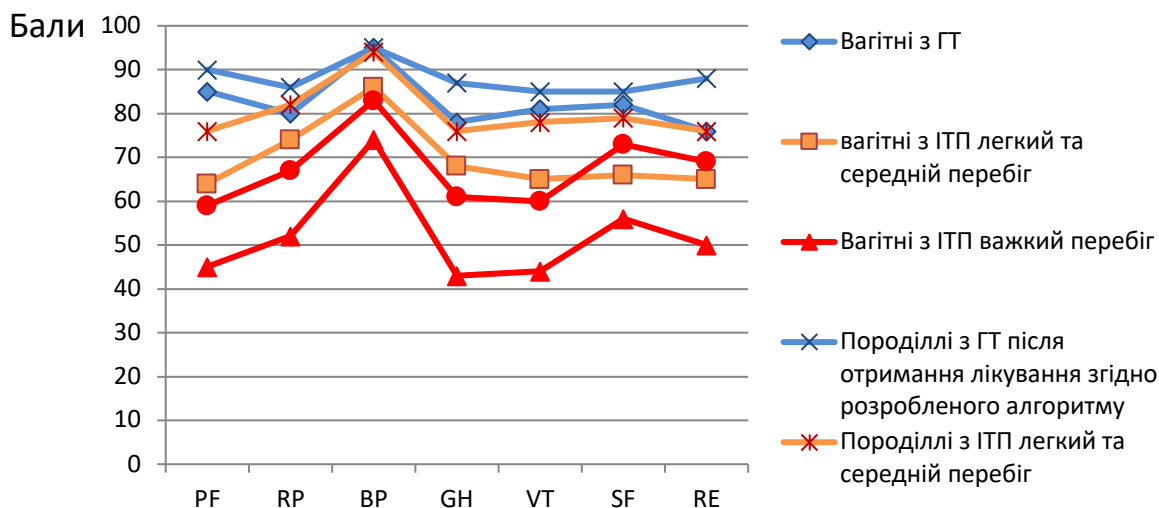
Нами було приділено значну увагу ризикам застосування кортикостероїдів під час вагітності у пацієток з ІТП та їх наслідкам впливу на імунну систему, враховуючи можливе зниження протиінфекційного імунітету.

Незважаючи на відносно безпечне застосування кортикостероїдів під час вагітності, їх застосування має ряд обмежень і ризиків, включаючи загострення гіпертензії, підвищення рівня глюкози в крові, набряки, виразкову хворобу та психози.

На даний час актуальним питанням світової науки є пошук ефективних способів профілактики запальних ускладнень післяпологового періоду [158]. Більшість авторів вважає, що саме ефективні втручання для підвищення числа тромбоцитів у жінок з ІТП є запорукою профілактики кровотечі в пологах та післяпологовому періоді. Наслідки гострої анемії для виникнення післяпологових запальних ускладнень є набагато більш загрозливими, ніж вплив лікування кортикостероїдами та в/в імуноглобулінами [159].

Внаслідок того, що в групах вагітних з ІТП, які отримували терапію кортикостероїдами, в/в імуноглобулінами, або комбінацію даних препаратів, вдалось оптимізувати число тромбоцитів до моменту пологів, що надало можливість попередити розвиток акушерських кровотеч, гнійно-септичні ускладнення не були виявлені в жодній із груп дослідження.

Враховуючи, що інтегральним показником ефективності лікування є оцінка якості життя, ми порівняли дані опитувальника щодо визначення якості життя на початку лікування згідно розробленого алгоритму та після пологів (рисунок 7.6).



**Рис. 7.6. Показники оцінки якості життя у вагітних з тромбоцитопенією за даними загальним опитувальником здоров'я MOS SF-36 в залежності від отриманого лікування**



Слід відмітити, що у породіль з гестаційною тромбоцитопенією спостерігається покращення якості життя за рахунок збільшення сил і енергії, що відображається збільшення показника життєздатності (VT). Також важливим є зростання показника фізичного функціонування та стабілізація емоційного стану, що доводить ефективність розробленого алгоритму лікування.

В групі породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою спостерігається базове покращення якості життя. Так, у породіль з легким перебігом ІТП показники, що характеризують життєздатність (VT), стан фізичного функціонування (PF), емоційний стан (RE) на початку лікування коливались коливаються в межах 65 балів, що характеризувало значно знижену якість життя та напруження емоційного стану, а після проведення персоніфікованого лікування згідно розробленого алгоритму та пологів, показник якості життя суттєво збільшився.

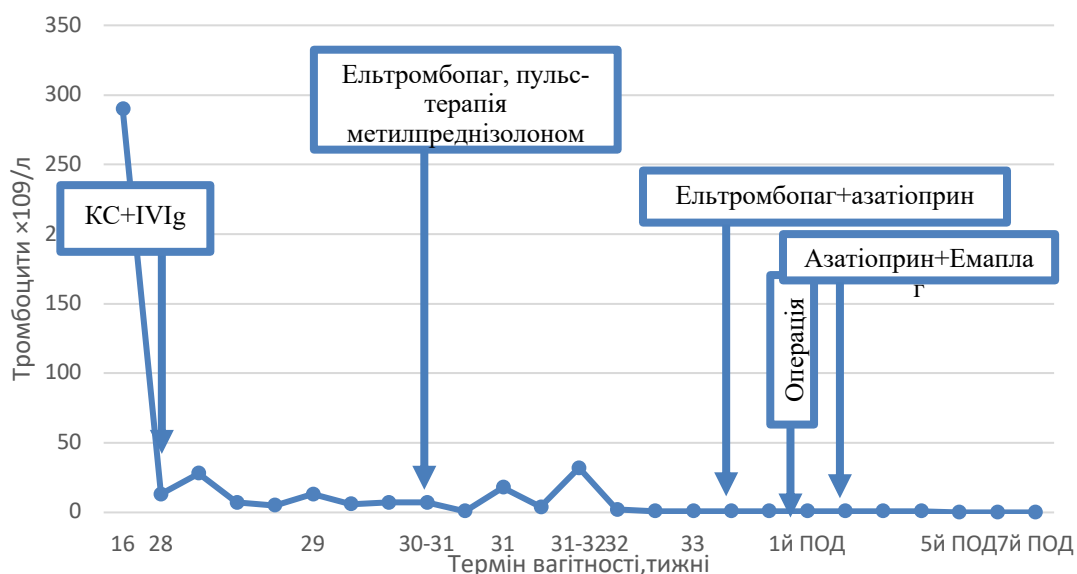
До лікування, вагітні з тяжким перебігом ІТП мали низький показник якості життя, що суттєво обмежував їх фізичну і соціальну активність та призводив до вираженої емоційної лабільності і нестабільності. Майже всі показники опитувальника коливались в межах 45-50 балів, а оцінка жінками загального стану здоров'я (GH) в даний період часу на момент опитування і перспектив лікування складала 43 бали, що характерно для дуже низького рівня. Важливим є суттєве зростання показника якості життя в цій групі у породіль за рахунок збільшення загальної життєздатності, стану фізичного функціонування, емоційного стану. Навіть у породіль з тяжким перебігом ІТП суттєво збільшилась оцінка загального стану здоров'я і перспектив лікування за рахунок покращення загального самопочуття, настрою і сил. Це є важливим маркером ефективності лікування згідно розробленого алгоритму.

Наводимо клінічний випадок перебігу вагітності і пологів у жінки з ІТП.

Першовагітна 24 років знаходилась на обліку по вагітності за місцем проживання. До 25 тижнів вагітність перебігала без особливостей. Показник тромбоцитів на момент першого візиту в жіночу консультацію в 12 тижнів дорівнював -  $290 \times 10^9/\text{л}$ . В 25 тижнів з'явилися скарги на петехіальний висип,

гематурію, кровоточивість ясен, носові кровотечі, показник тромбоцитів дорівнював  $11 \times 10^9/\text{л}$ . Проведено стерильну пункцію, встановлено діагноз імунної тромбоцитопенії. Розпочата терапія кортикостероїдами, але без ефекту. В терміні 27-28 тижнів зі скаргами на посилення геморагічного синдрому, наявністю тромбоцитопенії, що не піддається корекції кортикостероїдами, госпіталізована в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім.акад. О.М. Лук'янової НАМН України». На момент госпіталізації показник тромбоцитів становив  $13,3 \times 10^9/\text{л}$ . Дослідження на ВІЛ, маркери гепатитів В, С – негативні. Сімейний та життєвий анамнез до вагітності не обтяжений стосовно тромбоцитопенії та значних кровотеч і аутоімунних захворювань. Гіпертензивних розладів у вагітної не спостерігалось. Щодо результатів біохімічних досліджень – функція печінки, нирок не порушена, коагулограма в нормі. Обрана тактика послідовної терапії імунної тромбоцитопенії згідно міжнародних протоколів. Призначено лікування преднізолоном 60 мг в комбінації з в/в введенням імуноглобулінів, транексамовою кислотою. Ефект недостатній: показник тромбоцитів сягає  $5-7 \times 10^9/\text{л}$ . В 30-31 тиждень розпочата терапія ельтромбопагом в дозі 50мг, проведена пульс-терапія метилпреднізолоном 1г в/в три дні. Ефект від проведеної терапії частковий – короткотривалий підйом рівня тромбоцитів до  $32 \times 10^9/\text{л}$  з наступним падінням до поодиноких в мазку. На фоні проведеного лікування прояви геморагічного синдрому зменшились (відсутні носові кровотечі), але повністю не зникли. В 33 тижні спостерігається посилення геморагічного синдрому – поява макрогематурії, у мазку крові поодинокі тромбоцити, Нб – 84г/л. До лікування додано азатіопрін, доза ельтромбопагу збільшена до 75 мг, в/в інфузія комплексу гідроксида заліза з сахарозою. Враховуючи резистентність до всіх доступних згідно міжнародних рекомендацій засобів терапії ІТП, мультидисциплінарним консилиумом у складі акушера-гінеколога, гематолога, анестезіолога, неонатолога прийнято рішення про дострокове розродження в терміні 33 тижні шляхом планового кесаревого розтину під загальним знеболенням після передопераційної підготовки трансфузією тромбоконцентрату (2 дози). Динаміку зміни рівня тромбоцитів залежно від

призначеного лікування відображено на рисунку 7.7. Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом УЗД та доплерометрії, відхилень не було.



**Рис. 7.7** Зміна рівня тромбоцитів протягом вагітності та післяпологового періоду залежно від виду лікування (IVIg – в/в Ig, ПОД – післяопераційний день)

Після відповідної передопераційної підготовки в терміні 33 тижні проведено розродження елективним кесаревим розтином. На початку операції введено октаплекс 500МО. Під час операції застосовано методики, які сприяють зменшенню крововтрати: кесарів розтин в нижньому матковому сегменті, після перетиснення пуповини в/в введено 1мл карбетоцину, введення реместипу в плацентарну площадку, ін'єкції транексамової кислоти, октагаму 50мл. Відмічалась діapedезна кровоточивість тканин. Інтраопераційно проведено трансфузію 1 дози еритроцитарної маси. Загальна крововтрата становила 700мл. Новонароджену дівчинку вилучено в цілому плідному міхурі, масою 2300, зростом -45 см, за Апгар -2-1 бали. Новонароджена госпіталізована у відділення інтенсивної терапії.

В післяопераційному періоді проведено трансфузію тромбоконцентрату – 3 дози, еритроцитарної маса 5 одиниць, тромбоцитів відновлених – 6 одиниць. Продовжена терапія азатіоприном, проведена пульс-терапія метилпреднізолоном 2

дні, на 3й день післяопераційного періоду розпочата терапія рекомбінантним людським тромбопоестином.

Проводилась антибактеріальна терапія. Ефекту від лікування не отримано, тромбоцити відсутні в мазку. На 7добу породіллю переведено в гематологічне відділення для подальшого лікування.

Показник тромбоцитів новонародженої на першу добу становив -  $138 \times 10^9/\text{л}$ , на 13-у добу – спостерігалось падіння до  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Стабілізація показника тромбоцитів відмічалась на 19-у добу в межах  $100 \times 10^9/\text{л}$ , а на 22-у добу -  $246 \times 10^9/\text{л}$ . Геморагічних ускладнень, в тому числі інтракраніального крововиливу, не було. Дитина виписана на 22 добу.

Висновок розділу. За результатами оцінки ефективності розробленого нами алгоритму лікування і діагностики тромбоцитопенії достовірно доведено суттєве зменшення перинатальних ускладнень. Запровадження запропонованого алгоритму діагностики та лікування із впорядкованою послідовністю етапів лікування залежно від терміну гестації, клінічних проявів та поетапним контролем ефективності дозволило уникнути прогресування аутоімунного процесу та необхідності проведення дострокового розродження за показаннями з боку матері, плода або поєднаними, зменшити показник трансфузії препаратів крові, зменшити показник передчасних пологів на 33,8%, зменшити ймовірність народження дітей у стані гіпоксії на 24,1%, а також уникнути гнійно-септичних ускладнень шляхом профілактики геморагічних ускладнень з наступною анемією, перинатальних втрат, досягти покращення рівня якості життя, як інтегрального показника ефективності лікування.

Матеріали розділу викладено у наукових працях:

1. Наумчик О. М., Давидова Ю. В., Лиманська А. Ю. Диференційна діагностика тромбоцитопенії під час вагітності: клінічні і діагностичні алгоритми. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.2(86): 28-40; DOI 10.15574/PP.2021.86.28.
2. Davydova I., Lymanska A., Naumchyk O., Kravets O. Clinical case of a woman's pregnancy with acute intermittent porphyria and thrombocytopenia. *Nat. Volatiles &*

Essent. Oils. 2021; 8(4): 7100-7122

3. Давидова Ю.В., Огородник А.О., Наумчик О.М. Профілактика інфекції ділянки хірургічного втручання у породіль групи високого ризику з коморбідністю. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2020. 2(82): 63-67. DOI 10.15574/PP.2020.82.63
4. Davydova Iu., Butenko L., Limanskaya A., Ogorodnyk A., Naumchik A. Modern approaches to correction of immune thrombocytopenia at the time of gestation and in the postpartum period. *Proceedings of the Fourth International Conference of European Academy of Science January 20-30, 2019. Bonn, Germany*: 53-55.
5. Наумчик О.М. Сучасні підходи до корекції імунної тромбоцитопенії під час гестації та в післяпологовому періоді. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини». Одеса. 2019: 120.
6. Наумчик О.М. Імунна тромбоцитопенія та вагітність: сучасні підходи до ведення складних випадків. Матеріали міжнародної студентської наукової конференції «Цифровізація науки та сучасні тренди її розвитку». Том 2. Дніпро 2021: 118-120. DOI 10.36074/liga-26.03.2021

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності залишається основними напрямом розвитку медицини у світі. У структурі материнської смертності розвинених країн екстрагенітальна патологія займає перше місце і на сьогодні, в умовах реформування галузі охорони здоров'я, в тому числі і перинатальної служби, та делегування повноважень антенатального спостереження на сімейних лікарів, вкрай актуальним стає розробка простих, інформативних та дієвих інструментів для своєчасного виявлення коморбідних станів у вагітних, здатних призвести до значних акушерських та перинатальних ускладнень. Одним із таких коморбідних станів є тромбоцитопенія (ТПП). Частота тромбоцитопенії під час вагітності коливається від 1:1000 до 1:4000 вагітних, в більшості випадків має місце гестаційна тромбоцитопенія. Однак, в ряді випадків, тромбоцитопенія обумовлена наявністю імунної тромбоцитопенії (ІТП), яка має аутоімунне походження, характеризується підвищеним рівнем антитромбоцитарних антитіл, які стимулюють руйнування тромбоцитів у селезінці. Дане захворювання становить загрозу здоров'ю та життю не лише вагітної, а й плода та новонародженого. Серед можливих ускладнень найзагрозливішими є внутрішньошлункові крововиливи, шлункові та легеневі кровотечі у новонароджених, геморагічний синдром та підвищений ризик кровотечі у жінок. Прогресування захворювання можливе навіть у безсимптомних досі жінок, в ряді випадків, як впливає з досвіду відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, можливий прояв рефрактерної ІТП, який несе смертельну загрозу жінці та плода. Реальність така, що на сьогодні в Україні не існує розробленого комплексу діагностично-лікувальних заходів диференціальної діагностики гестаційних від аутоімунних тромбоцитопеній.

За даними контент-аналізу існуючих літературних джерел та наявних протоколів ведення вагітних в Україні подібна робота досі не проводилась.

Все вище викладене визначило актуальність теми та обумовило мету нашого дослідження: знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з

тромбоцитопенією шляхом розробки комплексу діагностичних та лікувальних заходів.

Відповідно до мети, виконано наступні завдання:

- було проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок тромбоцитопенією, визначені основні причини несприятливих наслідків.

- проаналізовано психоемоційний стан жінок з тромбоцитопенією, оцінено якість їх життя, а також обґрунтовано копінг-стратегії у вагітних з імунною тромбоцитопенією (ІТП), зокрема при тяжкому перебігу

- визначено функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу та показника антитромбоцитарних антитіл у досліджуваних вагітних

- досліджено особливості матково-плацентарного та плодовоплацентарного кровообігу, функціонального стану та особливостей структур фетоплацентарного комплексу у вагітних з даною патологією.

- розроблено алгоритм діагностики та лікування при станах, що супроводжуються тромбоцитопенією для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень та вивчено його ефективність.

Для вирішення поставлених завдань було проведене ретроспективне дослідження 155 історій вагітності і пологів жінок з тромбоцитопенією, що були госпіталізовані для лікування та/або розроджені в акушерських клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з січня 2008 по серпень 2018 року. В клініко-статистичний аналіз включені дані із 111 історій вагітності і пологів. Це склало контрольну групу.

Клінічно було обстежено 116 пацієнток, відібраних згідно критеріїв включення та виключення – дослідна група. Критерієм включення був результат визначення рівня тромбоцитів  $<150 \times 10^9/\text{л}$  хоча б один раз при вагітності незалежно від терміну, однак, при підрахунку кількості тромбоцитів в мазку крові. Критерієм невключення була наявність ускладнень вагітності, що призводять до тромбоцитопенії (пreekлампсія, HELLP-синдром, ін.), наявність вторинної тромбоцитопенії. Надалі згідно дизайну дослідження застосовувався розроблений

нами алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії при вагітності з метою визначення причини тромбоцитопенії. Серед 116 вагітних з гестаційною тромбоцитопенією (ГТ) було 88 (75,9%) вагітних, імунна тромбоцитопенія (ІТП) спостерігалась у 28 (24,1%) вагітних. Жінки з тяжким ступенем перебігу ІТП склали 6 (21,4% серед всіх вагітних з ІТП).

Ефективність розробленого алгоритму ми вивчали на 78 породіллях серед 116 досліджуваних вагітних з тромбоцитопенією, які народили в нашій клініці. Досліджувані породіллі були розподілені таким чином: з гестаційною тромбоцитопенією було 56 (71,8%) жінок, з імунною тромбоцитопенією - 22(28,2%) жінки. Серед жінок, які народили, з ІТП, тяжкий перебіг захворювання був у 6 (27,3%) жінок, з легким і середньої тяжкості перебігом - 16 (72,7%) жінок. Контрольну групу склали 88 породіль з тромбоцитопенією (за даними клініко-статистичного аналізу), до яких застосовувались традиційні схеми диференційної діагностики і альтернативне лікування. Серед контрольної групи породілі з гестаційною тромбоцитопенією склали 28 (31,8%) та 60 (68,2%) породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою.

По даним клініко-статистичного аналізу, в групі ГТ діагноз ТРП переважно встановлений в III триместрі (47%), що не суперечить світовим даним. В групі ІТП в 71% жінка вступала в вагітність з уже встановленим діагнозом, якщо діагноз встановлено під час вагітності, то частіше в II триместрі (18%).

За даними аналізу загальна тенденція полягає у зменшенні кількості тромбоцитів протягом вагітності, з мінімальною кількістю в терміні пологів та подальшим ростом в післяпологовому періоді. Чи не єдиним клінічним проявом тромбоцитопенії може стати наявність геморагічного синдрому. Серед трьох груп вагітних геморагічний синдром з різним ступенем вираженості був наявний у 1(3%) вагітної в групі ГТ, у 20 (31%) вагітних в групі ІТП.

Лікування ТРП в групах розподілене наступним чином. В групі ГТ терапію глюкокортикостероїдами (ГКС) отримували 2 жінки з приводу основного захворювання – хронічного гломерулонефриту, всі інші не потребували лікування під час вагітності. В групі ІТП лікування не потребували 24 (37%) вагітних. І лінія



терапії була ефективна у 26 (40%). II лінія терапії виявила ефективність у 8 (12%) жінок. 7 (11%) вагітних потребували застосування препаратів резерву.

При аналізі пологів слід відмітити, що більшість новонароджених була оцінена за шкалою Апгар > 6 балів на 1-й та 5-й хвилині у всіх групах. Вид розродження обирався згідно акушерської ситуації, більшість пологів проведена через природні пологові шляхи у всіх групах, в групах ГТ та ІТП оперативне розродження проводилось за акушерськими показаннями. Не було оперативно-асистованих вагінальних пологів у жінок з тромбоцитопеніями (вакуум-екстракції плода чи накладання акушерських щипців). Метод знеболення в пологах обирався згідно протипоказань з боку основного захворювання та числа тромбоцитів в пологах. В групі ГТ 50% пологів кесаревим розтином знеболені нейроаксіальними методиками, в 50% виконана загальна анестезія. В групах ІТП та вторинної ТРП більшість операцій проведена під загальним знеболенням.

Звертає на себе увагу той факт, що в групі жінок з ГТ масивних акушерських кровотеч не було, крововтрата була в межах 500мл при вагінальних пологах та до 700мл при оперативному розродженні. В групі ІТП в 2,3% випадків вагінальних пологів спостерігалась крововтрата 500-1000мл та в 2,3% випадків масивна кровотеча з крововтратою  $\geq 1000$ мл. Під час кесаревого розтину в 6% випадків крововтрата складала  $\geq 1000$ мл. Отримані дані дозволяють відносити жінок з ІТП в групу високого ризику потенційних геморагічних ускладнень в пологах.

В процесі клініко-статистичного аналізу визначено взаємозв'язок кількості тромбоцитів під час пологів у вагітної та кількості тромбоцитів новонародженого під час народження в цих двох групах. Середня кількість тромбоцитів у новонародженого під час пологів в групі вагітних з ІТП складала  $197,8 \times 10^9$ /л (від 1 до  $452 \times 10^9$ /л). У 3% новонароджених тромбоцити  $< 20 \times 10^9$ /л, у 8% тромбоцити знаходились в межах  $20-49 \times 10^9$ /л та 69% мали рівень тромбоцитів  $> 150 \times 10^9$ /л (рис.3.20). Однак зв'язок між рівнями тромбоцитів роділлі під час пологів та новонародженого після народження відсутній (коефіцієнт кореляції Спірмана 0,44).

Також, за даними аналізу було встановлено, що в групі ІТП вірогідність настання ТРП новонародженого складає 52% при тяжкій ТРП матері під час вагітності. Геморагічний синдром у новонародженого виникає з 33% вірогідністю при наявності тяжкої ТРП при ІТП у матері. Ризик збільшення об'єму крововтрати при пологах ( $\geq 500$ мл при вагінальних пологах та  $\geq 1000$  мл при кесаревому розтині) очікується в 9% випадків.

Результати клініко-статистичного аналізу показали, що наявність імунної тромбоцитопенії є факторами ризику тяжкої тромбоцитопенії під час вагітності, що в свою чергу збільшує вірогідність необхідності проведення інфузії препаратів крові, збільшує геморагічні ризики як для вагітної так і для плода та новонародженого. Незважаючи на те, що не виявлено зв'язку між рівнем тромбоцитів матері під час пологів та кількістю тромбоцитів новонародженого, наявність тяжкої ТРП під час вагітності з великою долею вірогідності дозволяє припустити можливість ТРП новонародженого та розвиток геморагічного синдрому. Результати аналізу були використані нами для розробки діагностичного алгоритму при визначенні ТРП при вагітності, лікувального алгоритму ІТП при вагітності з метою зниження акушерських та перинатальних ускладнень.

До теперішнього часу встановлено, що жінки під час вагітності схильні до різких емоційних перепадів, так як очікування дитини пов'язано з фізичними і емоційними змінами в організмі.

Психоемоційний стан вагітної є результатом взаємодії декількох основних чинників: наявності коморбідності, індивідуальних особливостей психічного і фізичного статусу жінки, особливостей перебігу даної вагітності.

Відомим є той факт, що психоемоційне напруження з різним рівнем показника тривожності спостерігається у 40% жінок з нормально перебігом вагітності. Однією з важливих умов сприятливого перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого є стабільний психоемоційний стан вагітної.

Висока тривожність має істотний вплив на перебіг вагітності і перинатальні наслідки: підвищується частота плацентарної недостатності, передчасних пологів, народження дітей з низькою масою тіла, що в подальшому позначається негативно

на віддаленому прогнозі для них [151,152]. А якщо жінка має коморбідність, такі розлади психоемоційної сфери посилюються, а їх вплив подвоюється. З іншої сторони, порушення психоемоційного стану жінки негативно впливає на перебіг основного захворювання жінки.

Враховуючи вище викладене, існує необхідність дослідження психоемоційного стану вагітної в групі жінок високого перинатального ризику (а до таких, безумовно, відносяться вагітні з імунною тромбоцитопенією), щоб зменшити показник акушерських, перинатальних та соматичних ускладнень.

Нами було досліджено домінуючий тип емоцій вагітних з тромбоцитопенією за методикою «Диференціальні шкали емоцій», К. Ізард.

В процесі дослідження виявлено, що у переважній кількості вагітних з гестаційною тромбоцитопенією домінуючою емоцією є цікавість і радість. Слід відмітити, що у вагітних з легким перебігом ІТП (53,6%) також радість майбутнього материнства є домінуючою емоцією.

Звертає на себе увагу той факт, що всі жінки з важким перебігом ІТП мають домінуючу емоцію у вигляді страху і горя. Також, почуття провини властиве майже всім вагітним з тяжким перебігом ІТП, що складає 25% усіх хворих з ІТП та відчуття сорому (28,6% серед усіх вагітних з ІТП). Переважно жінки відчувають провину перед своєю майбутньою дитиною хвилюючись, що вона може успадкувати хворобу матері та мати ускладнення. Сором є домінуючою емоцією у тих вагітних, які страждають на геморагічний синдром, що, на думку жінок, знижує їх привабливість, зокрема перед чоловіком і близькими. Теоретичний аналіз питання емоційної сфери вагітних з тяжкою коморбідністю вказує на те, що виявлені нами емоції є характерними для даної категорії жінок.

Високий відсоток емоцій горя і подиву у 19 (21,6%) вагітних з гестаційною тромбоцитопенією пояснюється тим, що саме у цих пацієнтів спостерігалось суттєве зниження тромбоцитів, що потребувало госпіталізації і ретельного спостереження і жінки дуже переживали цей факт.

Емоції страху спостерігаються у переважній кількості всіх досліджуваних вагітних, що є природним фактом хвилювання вагітних за майбутнє своїх дітей і за

своє життя враховуючи обтяжений соматичний анамнез.

Враховуючи, що під час спілкування з вагітними з тромбоцитопеніями переважно імунного генезу, ми спостерігали деякі порушення у комунікації, відсутність бажання до спілкування, доцільним було дослідити вплив емоцій на міжособистісне спілкування вагітних з даною патологією за допомогою методики «Емоційні контакти» В.В. Бойко.

На основі отриманих даних, ми можемо вказати, що значна кількість вагітних обох груп 73,9% та 53,6% у вагітних з ГТ та ІТП відповідно мають третій рівень емоційної ефективності у спілкуванні, на якому емоції в певній мірі заважають встановленню контактів з людьми.

Рівень ефективності спілкування, на якому наявні лише деякі емоційні проблеми в спілкуванні показали 23,9% та 17,9% вагітних з ГТ та ІТП відповідно.

Таким чином, ми отримали можливість здійснити аналіз загального рівня емоційної ефективності у спілкуванні. Слід відмітити, що велика частка опитаних вагітних в групі з тяжким перебігом ІТП мали суттєві емоційні проблеми з комунікацією і спілкуванням (четвертий рівень), що пов'язано з загостренням основного захворювання і домінуванням емоцій страху, горя.

Для визначення проявів агресивності, що тісно пов'язано із проблемами в спілкування, нами була застосована методика дослідження агресивності Басса-Даркі. Дана методика дає можливість виявити не лише загальний рівень агресивності, але й визначити домінуючий тип агресивної поведінки.

Отримані дані свідчать про низький рівень агресивності у переважної кількості вагітних обох груп - 78,4% і 53,6% у жінок з ГТ та ІТП легкого і середнього ступеню відповідно. Звертає на себе увагу той факт, що високий і дуже високий рівень агресивності спостерігався у всіх вагітних, які мали тяжкий перебіг ІТП. Високий рівень агресії в цій групі корелює з високим рівнем емоційної ефективності спілкування, домінуванням емоцій страху, горя, суму, свідчить про конфліктність, і заважає встановлювати ефективну комунікацію.

Звертає на себе увагу той факт, що домінуючим типом агресивної поведінки в групі вагітних з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою з легким та

середньої важкості перебігом захворювання є негативізм, роздратування та деякі прояви вербальної агресії (17,8%, 17,8% та 21,4% відповідно). Зазначимо, що це стосується тих жінок, у яких захворювання було виявлено і підтверджено вперше під час даної вагітності. Ці жінки обурені наявністю виявленої патології, дуже хвилюються за свій стан і стан дитини і виражають своє хвилювання нерідко шляхом агресивних форм поведінки. В групі жінок з тяжким перебігом ІТП переважає роздратування (25,0% серед всіх вагітних з ІТП) та образа (14,3%). Слід відмітити, що в цій групі досліджуваних немає проявів вербальної агресії, а вагітні переживають свій емоційний стан внутрішньо і без суттєвих зовнішніх проявів.

Вважається, що зміна гормонального фону під час вагітності, в тому числі значне збільшення естрогенів, і особливо прогестерону, в сироватці крові можуть посилювати наявні емоційні порушення. А за умови погіршення стану, що спричинено загостренням основного захворювання (поява геморагічного синдрому, тощо) рівень тривожності суттєво збільшується.

З одного боку, тривога виконує охоронну і мотиваційну функції, з іншого боку, тривожність може перешкоджати формуванню адаптивної поведінки. Як високий, так і низький ступінь інтенсивності тривоги не є оптимальними, найбільш адаптивним є помірний рівень тривоги, що відповідає оптимальному типу відносини жінки до актуальної вагітності, оскільки в даному випадку тривога більшою мірою виконує охоронну функцію

Доцільним було дослідити рівень тривожності у жінок з гестаційною тромбоцитопенією та імунною тромбоцитопенією. Так, за даними дослідження, високий рівень тривожності властивий майже всім вагітним с тяжким перебігом ІТП, що серед всіх жінок в групі з даною патологією складає 25%. Важливо зазначити, що переважна кількість вагітних обох груп має помірний рівень тривожності (85,2% та 64,3% вагітних з ГТ і ІТП відповідно). Низький рівень тривожності спостерігається лише у 12,5% жінок з ГТ.

Отримані дані доводять, що у переважній кількості досліджуваних вагітних з ГТ помірний рівень тривожності має охоронну функцію, враховуючи задовільний стан жінок. Високий рівень тривожності у жінок з тяжким перебігом

ІТП свідчить про нестабільний психоемоційний стан вагітних даної групи. Високий рівень тривожності сприяє формуванню психологічного дискомфорту, що характеризується станом внутрішньої напруженості, невпевненості, страху, зниженням настрою і песимістичною оцінкою перспективи. Песимістично налаштовані вагітні мають більший ризик ускладненого перебігу вагітності та пологів, а наявність тяжкої соматичної патології (в нашому дослідженні – імунна тромбоцитопенія) є значним тригером негативних результатів.

Враховуючи наявність важкої коморбідності у вагітних, в подальшому слід звертати увагу на корекцію психо-емоційних порушень і залучення психологічної допомоги в лікуванні таких пацієнтів.

В сучасній медицині важливим залишається визначення критеріїв для оцінки стану здоров'я вагітних жінок, які б адекватно відображали її показники фізичного, психологічного та соціального функціонування під час вагітності. Таким критерієм є оцінка рівня якості життя.

Важливим є необхідність скласти уявлення про ефективність лікування за параметрами, які знаходяться на стику професійного підходу лікарів і суб'єктивної точки зору пацієнта, а позитивні зміни показника якості життя та наближення його до рівня практично здорових людей є загальноприйнятою метою лікувальних втручань.

Ми визначали показник якості життя за загальним опитувальником здоров'я MOS SF-36, який є одним з найбільш поширених методів вимірювання якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.

За результатами дослідження можна зробити висновок про відносно задовільний рівень якості життя у жінок з гестаційною тромбоцитопенією. Звертає на себе увагу високий рівень показника PF - фізичного функціонування (85 балів), який характеризує стан здоров'я, що дозволяє виконувати фізичні навантаження. Високим є показник життєвої активності (VT) - більше 80 балів, що характеризує наявність сил і енергії у вагітних з гестаційною тромбоцитопенією. Відмічається тенденція до зниження якості життя за рахунок нестабільного емоційного стану (RE), цей показник дорівнює 76 балам, що доводить необхідність корекції

психоемоційного стану навіть у жінок з легким перебігом коморбідності враховуючи наші дані щодо обстеження емоційного стану.

В групі вагітних з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою спострігається базове суттєве зниження якості життя. Таким чином, у вагітних з легким перебігом ІТП показники, що характеризують життєздатність (VT), стан фізичного функціонування (PF), емоційний стан (RE) коливаються в межах 65 балів, що характеризує значно знижену якість життя і напружений емоційний стан жінок.

Вагітні з тяжким перебігом ІТП мають незадовільний показник якості життя, що суттєво обмежує їх фізичну і соціальну активність та призводить до вираженої емоційної лабільності і нестабільності. Майже всі показники опитувальника коливаються в межах 45-50 балів, а оцінка жінками загального стану здоров'я (GH) в даний період часу на момент опитування і перспектив лікування складає 43 бали, що відповідає дуже низькому рівню.

Вивчення якості життя у вагітних та породіль з коморбідністю, а саме з тромбоцитопенією, має велике значення для оцінки ефективності проведених лікувальних заходів, якості надання рододопоміжної допомоги. Ці дані були враховані в розробці алгоритму лікування вагітних з імунною тромбоцитопенією.

Наявність хронічного соматичного захворювання у вагітної викликає під час гестації декілька проблем. Серед них оптимізація сприятливої для здоров'я поведінки, дотримання режиму прийому ліків, дотримання здорової дієти, регулярна фізична активність і покращення контролю ваги, може покращити наслідки, пов'язані з хронічними захворюваннями. В той же час, ініціювання та підтримання однієї або кількох змін у поведінці може бути складним для багатьох пацієнток. Певних успіхів можливо досягнути за рахунок коучингу щодо здоров'я. Для підвищення ефективності коучингу необхідно оцінити ставлення пацієнтки психометричним методом, яким є оцінка копінг-стратегії, обраної пацієнткою для подолання проблем. За допомогою індивідуальних коуч-сесій, які проведені сумісно з перинатальним психологом, опитування проведено у 64 вагітних з

тромбоцитопенією, які погодились на дане психометричне обстеження. При опитуванні використано інструмент щодо оцінки стратегій подолання CSI-SF.

При коуч-сесіях з вагітними з тромбоцитопенією визначено наступні стресові фактори :

1. Ризик фатальної кровотечі
2. Ризик передчасних пологів
3. Ризик негативного впливу на дитину
4. Необхідність лікуватись глюкокортикоїдами (ускладнення)
5. Необхідність лікуватись внутрішньовенним імуноглобуліном (вартість, ефективність, тривалість ефекту)
6. Імовірність проведення спленектомії в майбутньому
7. Кровотеча з носової, ротової порожнини, синці на шкірі, висипка.

При виявленні великої кількості стресових факторів, відносно мало відомо про моделі подолання в цій популяції вагітних.

За результатами оцінки можливо зробити попередній висновок, що більшість вагітних з тромбоцитопенією орієнтовані на проблеми, в даній групі жінок залученість вагітних до вирішення проблем превалювала над такими, хто виявляв розмежування. Слід зазначити, що відкритість, залученість до спільного вирішення проблем дозволяє вагітним краще усвідомити реальний стан їх здоров'я, оцінити потребу в негайному лікуванні, в тому числі глюкокортикоїдами та/або внутрішньовенним імуноглобуліном.

Такий підхід сприяє комплайенсу до лікування, більш швидкому та більш тривалому позитивному результату, який виражається в збільшенні числа тромбоцитів, необхідного для фізіологічного розродження, кесарева розтину, проведення нейроаксіальної анестезії пологів або абдомінального розродження.

Відомим є факт, що тромбоцити відіграють ключову роль в процесах первинного судинно-тромбоцитарного гемостазу. Одним з порушень функціонування тромбоцитів є тромбоцитопатії, що характеризуються порушенням системи згортання крові внаслідок якісної неповноцінності, відсутності чи



зменшення кількості, або дисфункції тромбоцитів (при цьому кількість тромбоцитів може бути нормальною). Для тромбоцитопенії характерні геморагічні ускладнення мікроциркуляторного типу у вигляді пурпури, рецидивних ясенних і носових кровотеч, менорагії, гематурії та крововиливів у внутрішні органи.

Для визначення функціонального стану тромбоцитів використовують тести агрегації з декількома агоністами з метою отримання повної картини тромбоцитарної відповіді. У стандартний набір агоністів при тестуванні входять АДФ, адреналін, ацетилсаліцилова кислота, колаген. Кожен з перерахованих агоністів має спеціалізовані рецептори на мембрані тромбоцитів.

Враховуючи вище зазначене, доцільним було визначення функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу під впливом вище вказаних індукторів агрегації.

За даними нашого дослідження, у вагітних з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості спостерігається пригнічення спонтанної агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ і адреналіном. Важливим є факт відсутності агрегації з ацетилсаліциловою кислотою. Залишається майже в межах норми індукована агрегація з колагеном. Враховуючи той факт, що колаген виступає як потужний активатор тромбоцитів і для ефективної агрегації у відповідь на колаген не потрібно наявності екзогенного фібриногену, у вагітних даної групи агрегація тромбоцитів ще підтримується. Слід зазначити, що в середньому, кількість тромбоцитів у жінок даної групи коливалась в межах –  $150-80 \times 10^9/\text{л}$ . З іншої сторони, у досліджуваних вагітних з ІТП тяжкого ступеню спостерігається відсутність спонтанної агрегації тромбоцитів. Щодо показників індукованої агрегації важливим є те, що практично відсутня АК-індукована і адреналін-індукована агрегація. Також відмічається значно пригнічена колаген-індукована агрегація.

Важливим є той факт, що індукована агрегація пропорційно знижується за умови зниження кількості тромбоцитів. Враховуючи, що середній показник тромбоцитів у вагітних з ІТП тяжкого ступеня коливався в межах від  $50 \times 10^9/\text{л}$  до

поодиноких в полі зору, відсутність спонтанної та індукованої агрегації у досліджуваних даної групи не є винятком.

Дослідження світлопропускання під час спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у вагітних з ГТ показало адекватну відповідь на індуктори агрегації тромбоцитів (суттєве зростання світлопропускання впродовж певного часу) у вагітних з гестаційною тромбоцитопенією, що корелює з відсутністю геморагічних ускладнень і необхідністю спеціального лікування ( $r = 0,7$ ). На відміну від показників з ГТ, у вагітних з імунною тромбоцитопенією відмічається суттєво пригнічене, або майже відсутнє світлопропускання під час індукованої агрегації. В усіх жінок даної групи з ІТП тяжкого перебігу спостерігалось наявність геморагічного синдрому.

Відомим є той факт, що ІТП - набуте захворювання, для якого характерна підвищена деструкція тромбоцитів внаслідок утворення антитіл до їх мембранних антигенів, обумовлена аномальною відповіддю на антигени. В основі патологічного процесу лежить зрив імунологічної толерантності до власного антигену. Імунна реакція, що лежить в основі розвитку тромбоцитопенії, є складним багатоступеневим циклічним процесом, в якому беруть участь В-лімфоцити, Т-лімфоцити, НК-клітини, макрофаги, цитокіни. Значне зниження рівня Т-лімфоцитів і відсутність їх регулюючого впливу обумовлює підвищену і неконтрольовану В-клітинну імунну відповідь, з чим пов'язано зростання рівня імуноглобулінів в сироватці крові хворих з ІТП. При дефіциті Т-супресорів В-лімфоцити можуть реагувати на різні антигени, в тому числі схожі на власні, що призводить до запуску аутоімунного процесу.

Високий титр антитіл до глікопротеїну мембрани тромбоцитів є додатковим показником, що вказує на імунний генез тромбоцитопенії.

Вище зазначене обумовило необхідність визначення рівня антитромбоцитарних антитіл у вагітних з ІТП легкого, середнього та тяжкого ступеню.

За даними дослідження слід відмітити, що антитромбоцитарні антитіла в титрі  $>1:10$  спостерігались у 13 (46,4% серед всіх вагітних з ІТП) вагітних з ІТП

легкого і середнього ступеню та у 2 (7,1%) вагітних з ІТП тяжкого ступеню захворювання. В високих титрах (>1:100) антитромбоцитарні антитіла діагностувались у 6 (21,4% серед всіх вагітних з ІТП, та 75% серед всіх вагітних з тяжким перебігом ІТП) жінок в групі з тяжким перебігом захворювання. Загалом, антитромбоцитарні антитіла спостерігаються у 24 (85,7%) вагітних з ІТП, що доводить імунний характер захворювання.

Слід відмітити, що тромболізину виявлялись у 5 жінок з тяжким перебігом ІТП (17,8% серед всіх вагітних з ІТП і 62,5% серед жінок з тяжким перебігом ІТП) та у 11 вагітних з легким та середньої тяжкості перебігом захворювання (39,3% по відношенню до всіх вагітних з ІТП) що також підтверджує аутоімунний генез даної патології.

Наявність антитіл до тромбоцитів пов'язано як з кількісними, так і якісними змінами тромбоцитів. З одного боку, взаємодія антитіл з антигенами призводить до руйнування тромбоцитів клітинами ретикулоендотеліальної системи в селезінці (і в меншій мірі в печінці) і виникнення тромбоцитопенії. З іншого боку, антитіла, що блокують глікопротеїни тромбоцитів, порушують процес дегрануляції і адгезії тромбоцитів, в результаті чого розвивається тромбоцитопатія. Клінічним проявом тромбоцитопенії і тромбоцитопатії є підвищена кровоточивість різного ступеня вираженості

Всі досліджувані вагітні мали підтвердження діагнозу ІТП біопсією кісткового мозку поза вагітністю. Враховуючи, що ми виявляли антитромбоцитарні антитіла не в усіх жінок з верифікованою даною патологією, це доводить, що аналіз на антитромбоцитарні антитіла не є рутинним для діагностики тому, що має не достатньо високу чутливістю, та специфічність.

Відомим є факт, що розвиток плацентарної дисфункції обумовлено морфофункціональними змінами у плаценті і супроводжується дистресом плода, затримкою його розвитку, і є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності .

Проведений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з тромбоцитопенією, свідчить, що частота й важкість перинатальних

ускладнень залежать від виду патології та ступеня тяжкості. Здебільшого суттєві порушення стану плода і новонародженого спостерігаються у жінок з імунною тромбоцитопенією тяжкого ступеня.

У вагітних з гестаційною тромбоцитопенією немає достовірно значущого погіршення стану матково-плацентарного кровообігу, що підтверджується наявністю показників індексів резистентності артерій пуповини, маткової та середньо мозкової в межах референтних значень.

В процесі нашого дослідження виявлено, що у вагітних з ІТП тяжкого ступеня спостерігається достовірне збільшення індексу резистентності артерій пуповини та маткових артерій, що свідчить про наявність плацентарної недостатності, яка, в свою чергу, сприяє порушенню стану плода і новонародженого.

При плацентарній дисфункції, яка виникає на тлі порушення дозрівання плаценти, рівень прогестерону суттєво зменшується. За даними дослідження спостерігається зменшення показника прогестерону у жінок з тяжким ступенем перебігу в II триместрі (ІТП  $150,4 \pm 11,7$  нмоль/л) та в III триместрі вагітності ( $405,7 \pm 22,4$  нмоль/л) в порівнянні із групою контролю ( $244,7 \pm 11,7$  нмоль/л та  $521,7 \pm 18,9$  нмоль/л) та групою вагітних з ІТП легкого ступеня ( $199,8 \pm 11,6$  нмоль/л та  $511,8 \pm 38,2$  нмоль/л) відповідно.

Отримані дані свідчать про наявність плацентарної дисфункції у вагітних з ІТП тяжкого перебігу.

Слід відмітити, що вміст плацентарного лактогену у вагітних з тяжким ступенем ІТП суттєво знижений впродовж III триместру вагітності ( $193,7 \pm 7,4$  нмоль/л) в порівнянні із показником в контрольній групі ( $258,4 \pm 6,1$  нмоль/л), що свідчить про зниження білковосинтезуючої функції плаценти. Також, таке стійке зниження показника плацентарного лактогену свідчить про зміни процесів анаболізму в ФПК.

При макроскопічній оцінці 78 плацент досліджуваних жінок з тромбоцитопенією відзначається, що маса плацент в групі з гестаційною тромбоцитопенією і імунною тромбоцитопенією легкого і помірного ступеня

тяжкості не відрізнялась достовірно від групи контролю ( $498,1 \pm 2,6$  г;  $495 \pm 1,3$  г та  $500,6 \pm 4,8$  г відповідно). У жінок з ІТП тяжкого ступеню маса плацент була достовірно зменшена в порівнянні із контрольною групою має тенденцію до зниження ( $480,8 \pm 2,2$  г та  $500,6 \pm 4,8$  г відповідно).

Переважно інфаркти плаценти і виражене нефізіологічне відкладання солей кальцію спостерігається в групі жінок з ІТП тяжкого ступеня в порівнянні з контрольною групою та з жінками з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості. Так, інфаркти плаценти спостерігались в 5 (83,3%) з 6 жінок з ІТП тяжкого ступеню та у 1 (6,3%) з 16 жінок з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості. Спостерігаються поодинокі випадки, а саме у двох плацентах (3,6%) нефізіологічних дистрофічних змін з відкладанням кальцію у жінок з гестаційною тромбоцитопенією.

Слід відмітити, що структурною особливістю плацент жінок з ІТП тяжкого ступеню є ділянки зближення ворсин за допомогою синцитіальних містків та зменшення міжворсинчастого простору. Також, однією з характерних ознак, які реалізуються в плацентарну недостатність, є незрілість плаценти, що підтверджується морфологічним дослідженням.

Характерна будова стовбурових ворсини в плацентах жінок з ІТП тяжкого ступеню призводить до зменшення міжворсинчастого простору. Власне ці стовбурові ворсини можуть розповсюджуються аж до децидуальної базальної пластинки.

В плацентах жінок з ІТП тяжкого ступеню спостерігається раннє старіння плаценти, що проявляється склерозом і ділянками відсутності васкуляризації. Також, спостерігаються суттєві порушення мікроциркуляції та фібриноїдні відкладання в просторі між ворсинами плаценти у жінок цієї групи.

Важливим є той факт, що під час фізіологічного старіння плаценти першими починають руйнуватися синцитій і елементи строми, а будова судин і їх функція порушуються значно менше на відміну від патологічного старіння плаценти, яке обумовлено впливом коморбідності жінки. Тобто, плацентарна недостатність в

групі жінок з ІТП тяжкого ступеню проявляється нефізіологічним старінням плаценти з наявністю материнських інфарктів.

У жінок з вираженою тромбоцитопенією, яка виникає у жінок з ІТП тяжкого ступеню, спостерігається потовщення стінок середніх та дрібних судин плаценти з облітерацією їх просвіту та розвитком ангиоматозу.

При легкій і помірній є поодинокі ділянки руйнації судини та синцитіотрофобласту, а строба залишається незалученою. При гестаційній тромбоцитопенії вище вказані зміни в плаценті відсутні.

Дослідження матково плацентарного кровообігу і даних морфологічного і гістологічного дослідження плаценти свідчать про розвиток плацентарної недостатності в групі з ІТП тяжкого перебігу.

Зміни індексів резистентності в судинах пуповини та маткових в поєднанні із потовщенням стінок середніх та дрібних судин плаценти з облітерацією їх просвіту та розвитком ангиоматозу, нефізіологічним старінням плаценти з наявністю материнських інфарктів свідчать про суттєві порушення матково-плацентарного кровообігу і функціонування плаценти, що сприяє виникненню акушерських і перинатальних ускладнень.

Отримані дані дослідження обґрунтовують необхідність преконцепційної підготовки жінок з ІТП з метою отримання контролю над активністю аутоімунного процесу, а після настання вагітності проведення менеджменту згідно розробленого алгоритму діагностики і лікування тромбоцитопенії, зокрема з ІТП, що дозволить мінімізувати кількість акушерських і перинатальних ускладнень.

Враховуючи, що у жінок з тромбоцитопенією, зокрема, імунною тромбоцитопенією тяжкого ступеня суттєво підвищено ризик виникнення акушерських і перинатальних ускладнень, важливим є розробка алгоритму діагностики та лікування тромбоцитопенії у вагітних (в тому числі групи високого ризику).

Під час диференційної діагностики після виключення ускладнень вагітності в якості причин тромбоцитопенії, конкуруючими діагнозами є гестаційна

тромбоцитопенія та ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Саме між цими станами першочергово необхідно проводити диференційну діагностику.

При виявленні тромбоцитопенії у вагітної жінки лікарем первинної ланки надання акушерської допомоги повинно бути враховано: термін вагітності, наявність клінічних проявів, особистий і сімейний анамнез захворювань, ліки, що приймає вагітна. В разі необхідності повинно бути призначено додаткові обстеження.

Залежно від аналізу отриманих даних вагітна:

- може бути проконсультована профільним спеціалістом з в ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» лікарем-інтерністом за наявності екстрагенітальної патології, що має одним із проявів тромбоцитопенію;

- повинна бути госпіталізована в заклад ІІІ рівня надання акушерської допомоги за наявності екстрагенітальної патології, на фоні якої виникло ускладнення вагітності, що має проявом тромбоцитопенію;

- повинна бути госпіталізована у заклад ІІ рівня надання акушерської допомоги при виявленні ускладнення вагітності без передіснуючої екстрагенітальної патології;

- потрібно провести диференційну діагностику гестаційної та ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури;

- в разі наявності гестаційної тромбоцитопенії, при відсутності екстрагенітальної патології та показань до госпіталізації, рекомендовано спостереження з визначенням тромбоцитів кожні два тижні в загальному аналізі крові з ручним підрахунком;

- в разі наявності ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури необхідна консультація гематолога та лікаря-інтерніста в ДУ «ІПАГ ім. акад.О.М. Лук'янової НАМН України».

Тяжка тромбоцитопенія при вагітності має потенційні ризики геморагічних ускладнень з боку матері, плода та новонародженого. Найчастішою причиною тромбоцитопенії тяжкого ступеню при вагітності виступає імунна тромбоцитопенія. В основі алгоритму покладено проведення профілактики

акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з імунною тромбоцитопенією, яку діагностовано до- або під час вагітності.

Метою лікування є досягнення безпечних цільових значень рівня тромбоцитів залежно від гестаційного терміну. Новим у запропонованому алгоритмі є впорядкована послідовність етапів лікування залежно від терміну гестації та клінічних проявів, із поетапним контролем ефективності.

Вагітні з рівнем тромбоцитів  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  без проявів геморагічного синдрому не потребують лікування до 36 тижнів (або раніше за наявності показань для дострокового розродження). Після 36 тижнів цільовий рівень тромбоцитів становить більше  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Наявність геморагічного синдрому є показанням до призначення лікування з будь-яким рівнем тромбоцитів та терміном вагітності. Проявами геморагічного синдрому є наявність петехіальних висипів, синців на шкірі, кровоточивості ясен, носової кровотечі, кровотечі із шлунково-кишкового тракту, маткової кровотечі, внутрішніх крововиливів, макрогематурії. За наявності факторів ризику, що вимагають призначення антикоагулянтної терапії, безпечним є рівень тромбоцитів –  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Цільовими рівнями тромбоцитів для безпечних пологів є  $50 \times 10^9/\text{л}$ , для виконання регіонарної анестезії –  $80 \times 10^9/\text{л}$ .

Вид терапії вагітним з ІТП обирається за такими критеріями:

- необхідність у швидкому настанні ефекту,
- необхідність у тривалому ефекті,
- рівновага між потенційною користю та можливими побічними ефектами.

I лінія терапії.

**Оральні кортикостероїди.** Початкова доза 20 мг/добу преднізолону з наступним зниженням дози до мінімально ефективною або підвищенням до 1 мг/кг. Початковий ефект 4-14 днів, максимальний 7-28 днів. Дексаметазон не рекомендовано як препарат вибору з причини вищого рівня побічних ефектів як для матері, так і для плода. Прийом максимальної дози преднізолону не рекомендовано більше 4х тижнів, оскільки, за відсутності наростання лікувального



ефекту збільшується ризик побічних реакцій. Для тривалого застосування оптимальним препаратом є метилпреднізолон, який має найкращу переносимість та менш виражені побічні ефекти. Необхідною є терапія супроводу. Поступове зниження дози за досягнення ефекту проводиться за загальними принципами для системного застосування кортикостероїдів.

**В/в імуноглобулін.** Початкова доза 1г/кг. Початковий ефект 1-3 день, максимальний 2-7 днів.

II лінія терапії. **Комбінація** орального кортикостероїду та в/в імуноглобуліну або високо-дозованого метилпреднізолону та в/в імуноглобуліну.

III лінія терапії. **Препарати резерву.** Азатиоприн. Початковий ефект 30-90 днів. Циклоспорин. Початковий ефект 3-4 тижні. Ретуксимаб. Початковий ефект 7-56 днів. Агоністи тромбопоестинових рецепторів – ельтромбопаг (початковий ефект 7-28 днів). Рекомбінантний людський тромбопоетин

За необхідністю екстреного підвищення рівня тромбоцитів призначається трансфузія тромбоконцентрату.

Ефективність розробленого алгоритму ми вивчали на 78 породіллях серед 116 досліджуваних вагітних з тромбоцитопенією, які народили в нашій клініці. Досліджувані породіллі були розподілені таким чином- з гестаційною тромбоцитопенією було 56 (71,8%) жінок, а з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою 22 (28,2%) жінки. Серед жінок, які народили, з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою з тяжким перебігом захворювання було 6 (27,3%) жінок, з легким і середньої тяжкості перебігом - 16 (72,7%) жінок. Контрольну групу склали 88 породіль з тромбоцитопенією (за даними клініко-статистичного аналізу), які народили в акушерських клініках ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», до яких застосовувались традиційні схеми диференційної діагностики і альтернативне лікування. Серед контрольної групи породілі з гестаційною тромбоцитопенією склали 28 (31,8%) та 60 (68,2%) породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Серед останніх 33-55% мали тяжкий ступінь та 27-45% легкий і середній ступінь перебігу захворювання.

Слід відмітити, що в усіх породіль, яким було проведено диференційну діагностику та лікування згідно розробленого алгоритму і діагностовано гестаційну тромбоцитопенію, не було перинатальних втрат, народження дітей в терміні менше 37 тижнів та з оцінкою за Апгар при народженні нижче 6 балів.

100% породіль з гестаційною тромбоцитопенією при застосуванні розроблених алгоритмів народили в терміні 38-40 тижнів вагітності. В групі породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, які отримували альтернативне лікування відмічається більше половини жінок, які народили до 37 тижнів вагітності (56,7%) а термінові пологи відбулися в 43,3%.

Ефективність розробленого алгоритму доводять дані щодо розродження в групі жінок з ІТП. Так, відмічаються лише 1 (4,5%) передчасні пологи серед жінок, що обстежувались та отримували лікування згідно розробленого алгоритму, в порівнянні із 34 (56,7%) в групі з альтернативним лікуванням. Слід відмітити, що у випадку передчасних пологів у досліджуваній групі відмічався вкрай важкий перебіг захворювання. Також, достовірно високим є відсоток термінових пологів в досліджуваній групі жінок з ІТП 95,5% на відміну від 43,3% в групі з альтернативним лікуванням.

Дуже важливим є той факт, що відсоток передчасних пологів в групі жінок з ІТП тяжкого ступеню, які отримували лікування згідно розробленого алгоритму складає 1 (4,5%) в порівнянні із 23 (38,3%) – в групі з альтернативним лікуванням.

Всі жінки досліджуваної групи з ІТП легкого і середнього ступеня тяжкості перебігу захворювання були розроджені в терміні 38-40 тижнів вагітності.

Відмічається достовірне зменшення кількості дітей, що народились недоношеними та менше 6 балів за шкалою Апгар в групі породіль, які отримували під час вагітності лікування згідно розробленого нами алгоритму. Так, лише 13,6% серед всіх новонароджених від матерів з ІТП, які отримали лікування згідно розробленого алгоритму, мали оцінку новонароджених менше 6 балів в порівнянні із 37,7% жінок, які отримували альтернативне лікування. Також, звертає на себе увагу значно менший відсоток новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку у жінок, які отримували лікування згідно

розробленого нами алгоритму з ІТП, на відміну від вагітних з даною патологією, які мали альтернативне лікування (22,7% проти 57,3% відповідно).

Звертає на себе увагу, що серед шести жінок з ІТП тяжкого ступеню, передчасно народилась лише 1 дитина (4,5% серед всіх жінок з ІТП), що доводить ефективність лікування та можливість пролонгувати вагітність до терміну строкових пологів навіть серед жінок з тяжким ступенем перебігу даної патології.

Слід відмітити, що у вагітних які отримували лікування згідно розробленого нами алгоритму спостерігається достовірне зменшення необхідності трансфузії препаратів крові під час вагітності та термінового підвищення показника тромбоцитів перед пологами. Здебільшого, це сталося завдяки персоніфікованому підходу до кожної жінки, вчасне призначення терапії I лінії, адекватне реагування з переходом на терапію II лінії в разі резистентності до глюкокортикостероїдної терапії у вагітних з ІТП.

Доводить ефективність розробленого алгоритму той факт, що у породіль з гестаційною тромбоцитопенією спостерігається покращення якості життя за рахунок збільшення сил і енергії, що відображається збільшення показника життєздатності (VT). Також важливим є зростання показника фізичного функціонування та стабілізація емоційного стану.

В групі породіль з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою спострігається базове покращення якості життя. Так, у породіль з легким перебігом ІТП показники, що характеризують життєздатність (VT), стан фізичного функціонування (PF), емоційний стан (RE) на початку лікування коливались коливаються в межах 65 балів, що характеризувало значно знижену якість життя та напруження емоційного стану, а після проведення персоніфікованого лікування згідно розробленого алгоритму та пологів, показник якості життя суттєво збільшився.

До лікування, вагітні з тяжким перебігом ІТП мали низький показник якості життя, що суттєво обмежував їх фізичну і соціальну активність та призводив до вираженої емоційної лабільності і нестабільності. Майже всі показники

опитувальника коливались в межах 45-50 балів, а оцінка жінками загального стану здоров'я (GH) в даний період часу на момент опитування і перспектив лікування складала 43 бали, що характерно для дуже низького рівня. Важливим є суттєве зростання показника якості життя в цій групі у породіль за рахунок збільшення загальної життєздатності, стану фізичного функціонування, емоційного стану. Навіть у породіль з тяжким перебігом ІТП суттєво збільшилась оцінка загального стану здоров'я і перспектив лікування за рахунок покращення загального самопочуття, настрою і сил. Це є важливим маркером ефективності лікування згідно розробленого алгоритму.

За результатами оцінки ефективності розробленого нами алгоритму діагностики та лікування тромбоцитопенії у вагітних достовірно доведено, що впорядкована послідовність етапів лікування залежно від терміну гестації та клінічних проявів, із поетапним контролем ефективності дозволяє уникнути прогресування аутоімунного процесу та необхідності проведення дострокового розродження за показаннями з боку матері, плода або поєднаними, а також уникнути перинатальних втрат, народження дітей у тяжкому стані .

## ВИСНОВКИ

1. За результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу виявлено, що наявність імунної тромбоцитопенії є фактором ризику виникнення тяжкої тромбоцитопенії під час вагітності, що збільшує вірогідність необхідної трансфузії препаратів крові, геморагічні ризики як для вагітної так і для плода та новонародженого.

2. У вагітних з тяжким перебігом ІТП ризик виникнення тромбоцитопенії новонародженого складає 52%, а геморагічного синдрому новонародженого - 33%. Ризик кровотечі у жінок з тяжкою ІТП, пов'язаний з тромбіном ( $\geq 500$ мл при вагінальних пологах та  $\geq 1000$ мл при кесаревому розтині), складає 9%.

3. Значна кількість вагітних з ГТ та ІТП (73,8 % та 53,5% відповідно) мають третій рівень емоційної ефективності у спілкуванні, що заважає встановленню контактів з людьми та обумовлює необхідність психологічної допомоги в подальшому. В групі тяжкого перебігу ІТП у 25% відмічений високий рівень тривожності. Показники якості життя були найнижчі в групі тяжкого перебігу ІТП та найвищі в групі ГТ.

4. Серед комплексу заходів ефективними виявились індивідуальні коуч-сесії, під час яких оцінені обрані пацієнтками копінг-стратегії, що дозволило обрати ефективні шляхи подолання проблем, покращити комплаєнс, сприяло швидкому та тривалішому позитивному результату лікування, мінімізації симптомів депресії та покращенню якості життя.

5. Виявлено зміни тромбоцитарної ланки гемостазу у жінок з ІТП. При легкому та середньої тяжкості перебігу залишається майже в нормі лише індукована колагеном агрегація. При тяжкому перебігу ІТП спонтанна та індукована агрегації знижені. При ГТ спостерігалась адекватна відповідь на індуктори агрегації. Дані результати свідчать, що при ІТП зменшення числа тромбоцитів знижує ефективність тромбоцитарної ланки гемостазу.

Антитромбоцитарні антитіла виявляються в 85,6% жінок з верифікованою ІТП, але, не корелюють з тяжкістю ІТП (що може свідчити про недостатню

чутливість та специфічність даного методу, та є підставою для відмови від рутинного використання даного методу для діагностики ІТП).

6. У вагітних з ІТП визначено достовірне збільшення індексу резистентності в судинах матково-плацентарного кровообігу, що обумовлює плацентарну дисфункцію та перинатальні ускладнення. Встановлена закономірність підвищеного рівня агресивності та тривожності у жінок з тяжким перебігом ІТП з підвищенням РІ судин матково-плацентарного кровообігу. Зміни концентрації прогестерону крові у вагітних з тяжкою ІТП свідчить про плацентарну дисфункцію, а зниження концентрації плацентарного лактогену про порушення білковосинтезуючої функції плаценти.

Виявлено особливості структур фетоплацентарного комплексу у породіль з ІТП тяжкого ступеню у вигляді потовщення стінок середніх та дрібних судин плаценти з облітерацією їх просвіту, розвитку ангіоматозу та нефізіологічних темпах старіння плаценти з наявністю материнських інфарктів.

7. Запровадження запропонованого алгоритму діагностики та лікування із впорядкованою послідовністю етапів лікування залежно від терміну гестації, клінічних проявів та поетапним контролем ефективності дозволило уникнути прогресування аутоімунного процесу та необхідності проведення дострокового розродження за показаннями з боку матері, плода або поєднаними, зменшити показник трансфузії препаратів крові, зменшити показник передчасних пологів на 33,8%, зменшити ймовірність народження дітей у стані гіпоксії на 24,1%, а також уникнути гнійно-септичних ускладнень шляхом профілактики геморагічних ускладнень з наступною анемією, перинатальних втрат, досягти покращення рівня якості життя, як інтегрального показника ефективності лікування.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На прийомі у лікаря первинної ланки надання допомоги (акушера-гінеколога, сімейного лікаря, терапевта) при виявленні тромбоцитопенії у вагітної жінки лікарем повинно бути враховано: термін вагітності, наявність клінічних проявів, особистий і сімейний анамнез захворювань, ліки, що приймає вагітна. Залежно від аналізу отриманих даних дослідження вагітна: - може бути проконсультована лікарем-інтерністом в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за наявності екстрагенітальної патології, яка має одним із проявів тромбоцитопенію; - повинна бути госпіталізована в заклад III рівня надання акушерської допомоги за наявності екстрагенітальної патології, на фоні якої виникло ускладнення вагітності, що проявляється тромбоцитопенію; - повинна бути госпіталізована у заклад II рівня надання акушерської допомоги при виявленні ускладнення вагітності без передіснуючої екстрагенітальної патології; - потрібно провести диференційну діагностику гестаційної та ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури; - в разі наявності гестаційної тромбоцитопенії, при відсутності екстрагенітальної патології та показань до госпіталізації, рекомендовано спостереження з визначенням тромбоцитів кожні два тижні в загальному аналізі крові з ручним підрахунком; - в разі наявності ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури необхідна консультація гематолога та лікаря-інтерніста в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

2. Лікарям вторинної та третинної ланки надання допомоги вагітним жінкам рекомендовано дотримуватись впорядкованої послідовності показань до медикаментозного лікування тромбоцитопенії залежно від терміну гестації та клінічних проявів: вагітні з рівнем тромбоцитів  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$  без проявів геморагічного синдрому не потребують лікування до 36 тижнів (або раніше за наявності показань для дострокового розродження чи проведення інвазивних втручань); після 36 тижнів цільовий рівень тромбоцитів становить більше  $50 \times 10^9/\text{л}$ ; наявність геморагічного синдрому є показанням до призначення лікування з будь-яким рівнем тромбоцитів та терміном вагітності.

3. Лікарям вторинної та третинної ланки надання допомоги рекомендовано дотримуватись впорядкованої послідовності етапів лікування: I лінія терапії - оральні кортикостероїди початкова доза 20 мг/добу преднізолону з наступним зниженням дози до мінімально ефективною або підвищенням до 1мг/кг); в/в імуноглобулін (початкова доза 1г/кг). II лінія терапії: комбінація орального кортикостероїду та в/в імуноглобуліну або високодозованого метилпреднізолону та в/в імуноглобуліну. III лінія терапії: препарати резерву азатіоприн, циклоспорин, ретуксимаб, агоністи тромбопоетинових рецепторів – ельтромбопаг, рекомбінантний людський тромбопоетин. За необхідністю екстреного підвищення рівня тромбоцитів призначається трансфузія тромбоконцентрату.

4. Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики тромбоцитопенії у вагітних описано і отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Алгоритм діагностики та диференціальної діагностики при виявленні тромбоцитопенії під час вагітності» № 102040 від 26.01.2021року. Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії при вагітності описаний і отримано Рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір «Алгоритм лікування імунної тромбоцитопенії при вагітності» № 6288 від 18.08.2021року.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pavord S., Hunt B. The Obstetric Hematology Manual. Cambridge University Press 2010.
2. Cines D.B., Levine L.D. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017;23;130(21):2271-2277. doi: 10.1182/blood-2017-05-781971.
3. Rajasekhar A., Gernsheimer T., Stasi R., James A.H. 2013 Clinical Practice Guide on Thrombocytopenia in Pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology; 2013.
4. Fadiloglu E, Unal C., Tanacan A., Portakal O., Beksac M.S. 5 Years' Experience of a Tertiary Center with Thrombocytopenic Pregnancies: Gestational Thrombocytopenia, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Geburtsh Frauenheilk* 2020; 80:76–83. DOI <https://doi.org/10.1055/a-0865-4442>
5. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121 (1): 38–47. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448944>
6. Клименко С.В., Дягіль І.С., Давидова Ю.В. та ін. Рада експертів: проблемні питання тромбоцитопенії. *Здоров'я України* 21 сторіччя.2018;10(431).
7. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 158:3.
8. Reese J.A., Peck J.D., Deschamps D.R., McIntosh J.J., Knudtson E.J., et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med* 2018;379:32-43.DOI: 10.1056/NEJMoa1802897
9. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;3 (22): 3780–3817. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>

10. Sankaran S., Robinson S.E. Immune thrombocytopenia and pregnancy. *Obstet Med.* 2011;4(4):140-146. doi: 10.1258/om.2011.110025.
11. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Kalish RB, Chervenak FA. Causes of thrombocytopenia in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(1):177-180.
12. George J.N., McIntosh J.J. Thrombocytopenia in pregnancy. *UpToDate.* Apr 2020
13. Давидова Ю.В., Мокрик О.М. Огородник А.О. Захворювання системи крові та вагітність. *Репродуктивна ендокринологія.* 2012;1(3);21-25.
14. Tosetto A, Castaman G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125(6):907-914.
15. Noris P, Schlegel N, Klersy C, et al; European Hematology Association – Scientific Working Group on Thrombocytopenias and Platelet Function Disorders. Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombocytopenia. *Haematologica.* 2014;99(8): 1387-1394.
16. Xu X, Liang MY, Wang JL, Chen S. Clinical features and outcome of pregnancy with SLE-associated thrombocytopenia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(5):789-794.
17. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):780-788.
18. Balduini CL, Pecci A, Savoia A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol.* 2011 Jul;154(2):161-74. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x. Epub 2011 May 4. PMID: 21542825.
19. Lin J, Luo Y, Yao S, Yan M, Li J, Ouyang W, Kuang M. Discovery and Correction of Spurious Low Platelet Counts due to EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia. *J Clin Lab Anal.* 2015 Sep;29(5):419-26. doi:

- 10.1002/jcla.21818. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25425098; PMCID: PMC6807034.
20. 155 Видиборець С.В., Гайдукова С.М., Мулярчук О.В. Тромбоцити: структура і функції (лекція). Сімейна медицина. 2018;2(76): 98 – 102
  21. Parnas M., Sheiner E., Shoham-Vardi I., Burstein E., Yermiahu T., Levi I., Holcberg G., Yerushalmi R. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):163-168. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.12.031.
  22. Kim B.J., Kim H.S., Kim J.H., Lee K.Y. Moderate to Severe Thrombocytopenia During Pregnancy: A Single Institutional Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus.*2017;33(4):581–585. DOI 10.1007/s12288-017-0784-1
  23. Palta A., Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):146-152. doi: 10.3109/01443615.2015.1041893.
  24. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med.* 2005;56:425-42. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104644. PMID: 15660520.
  25. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:744.
  26. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:181. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003100
  27. Abduljalil K, Furness P, Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Soltani H. Anatomical, physiological and metabolic changes with gestational age during normal pregnancy: a database for parameters required in physiologically based pharmacokinetic modelling. *Clin Pharmacokinet* 2012;51: 365-96.

28. Maymon R, Strauss S, Vaknin Z, Weinraub Z, Herman A, Gayer G. Normal sonographic values of maternal spleen size throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:1827-31.
29. Jønsson V, Bock JE, Nielsen JB. Significance of plasma skimming and plasma volume expansion. *J Appl Physiol* (1985) 1992;72:2047-51.
30. Almog B, Shehata F, Aljabri S, Levin I, Shalom-Paz E, Shrim A. Placenta weight percentile curves for singleton and twins deliveries. *Placenta* 2011;32:58-62.
31. Reese J.A., Peck J.D., Yu Z., Scordino T.A., Deschamps D.R., et al. Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy. *Am J Hematol.* 2019;94(1):8-11. doi: 10.1002/ajh.25321.
32. Ramadan M.K., Hubeich M., Itani S.E., Mogharbil A. Severe Gestational Thrombocytopenia: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Journal of Hematology.*2016;5;4:142-150. doi: <https://doi.org/10.14740/jh308w>
33. Jamal S., Goel N., Mehta A., Ahuja M. Recurrent severe gestational thrombocytopenia in pregnancy: a case report. *Int J Adv Med* 2017;4:1702-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20175196>
34. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.
35. Win N, Rowley M, Pollard C, Beard J, Hambley H, Booker M. Severe gestational (incidental) thrombocytopenia: to treat or not to treat. *Hematology.* 2005;10(1):69-72.
36. Tannetta D.S., Hunt K., Jones C.I., et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from pre-eclampsia placentas differentially affect

- platelet function. PLoS One. 2015;10(11):e0142538.  
doi.org/10.1371/journal.pone.0142538
37. Kohli S., Ranjan S., Hoffmann J., et al. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. *Blood*. 2016;128(17):2153-2164. doi: 10.1182/blood-2016-03-705434.
  38. Silva C.L.; Grando A.C. Complications of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a review of literature. *J Bras Patol Med Lab* 2021;57:1-8. doi:10.5935/1676-2444.20210006
  39. Creasy RK, Resnick R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. *Creasy and Resnick's Maternal-Fetal Medicine: Principle and Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
  40. Scully M., Thomas M., Underwood M., Watson H., Langley K., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*. 2014;124(2):211-219. doi: 10.1182/blood-2014-02-553131.
  41. Jiang Y., McIntosh J.J., Reese J.A., et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;123(11):1674-1680. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-538900>
  42. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012; 119:5888.
  43. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2012;119(24):5888-5897.

44. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher.* 2001;16(4):202-209
45. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98:2730.
46. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020; 135:46.
47. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):98-104.
48. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:644.
49. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* 2004;44(8):1149-1158.
50. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17(6): 459-463.
51. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):774-779. doi: 10.1055/s-0036-1587683.
52. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey MA, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in

- the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):859-67. doi: 10.1681/ASN.2009070706.
53. Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkine T, et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2053-2065.
  54. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. *Transfus Apheresis Sci.* 2016;54(2): 199-202.
  55. Mussoni MP, Veneziano FA, Boetti L, et al. Innovative therapeutic approach: sequential treatment with plasma exchange and eculizumab in a pregnant woman affected by atypical hemolytic-uremic syndrome. *Transfus Apheresis Sci.* 2014;51(2):134-136.
  56. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015;373(11): 1032-1039.
  57. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2100-2106.
  58. Давыдова Ю.В., Лиманская А.Ю., Огородник А.О., Бутенко Л.П., Байдер А.К. Современные подходы к коррекции тромбоцитопении во время гестации и в послеродовом периоде. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2017;11-12(408-409).
  59. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol.* 2016;173(6):821-830.
  60. <http://www.scymed.com/en/smnxtb/tbcbgrh1.htm>
  61. Al-Husban N, Al-Kuran O. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):147. doi:10.1186/s13256-018-1692-1

62. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*.2017;129;21:2864-2872 doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709873>
63. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H., Cines D.B., Greinacher A., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2018;2;22:3360-3392. DOI 10.1182/ bloodadvances.2018024489.
64. Mauermann E., Vökt C., Tsakiris D.A., Tobler D., Girard T. Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge-a case report and literature review. *Int J Obstet Anesth*. 2016 May;26:79-82. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.11.009.
65. <https://www.mdcalc.com/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia>
66. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, Probert KJ, Kuter DJ, Ortel TL, Konkle BA, Cines DB. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost*. 2010 Dec;8(12):2642-2650. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04059.x.
67. Chaudhary R.K., Nepal C., Khanal N., Pathak R., Giri S., et al. Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*.2015;13(2):92-7. DOI: 10.2174/187152571302151217124957
68. Mehta R., Golichowski A. Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2004 Sep;2(9):1665-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00883.x.
69. Woo Y.L., Allard S., Cohen H., Letsky E., de Swiet M. Danaparoid thromboprophylaxis in pregnant women with heparin-induced



- thrombocytopenia. *BJOG*. 2002 Apr;109(4):466-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.00052.x.
70. Lindhoff-Last E., Bauersachs R. Heparin-induced thrombocytopenia-alternative anticoagulation in pregnancy and lactation. *Semin Thromb Hemost*. 2002 Oct;28(5):439-46. doi: 10.1055/s-2002-35284.
  71. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K., Bona R., Davidson B.L., et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-e530S. doi: 10.1378/chest.11-2303. Erratum in: *Chest*. 2015 Dec;148(6):1529.
  72. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. U.s. department of health and human services Food and Drug Administration, Office of medical products and tobacco, Center for drug evaluation and research, Office of generic drugs, Office of generic drug policy. March 20, 2020 edition.
  73. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
  74. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018; 39.3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
  75. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93:98 – 103
  76. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.

77. 153 <https://icd.who.int/en>
78. Stasi R, Amadori S, Osborn J, et al. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006;3:e24
79. Adibi P, Faghieh Imani E, Talaei M, et al. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int J Lab Hematol* 2007;29:195–9
80. Lugada ES, Mermin J, Kaharuza F, et al. Population-based hematologic and immunologic reference values for a healthy Ugandan population. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:29–34
81. Наказ МОЗ України № 647 від 30.06.2010 р
82. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145:235 – 44
83. Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L., Landon M.B., Galan H.L. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7<sup>th</sup> Edition. Elsevier.2017
84. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006;4:2377–83
85. Webert K.E., Mittal R., Sigouin C., Heddle N.M., Kelton J.G. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:4306-4311.[doi:10.1182/blood-2002-10-3317](https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3317)
86. Kalaycı H., Doğan Durdağ G., Baran Ş.Y., Yüksel Şimşek S., Alemdaroğlu S., et al. Pregnancy of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: maternal and neonatal outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2020;8;21(2):97-101. [doi: 10.4274/jtggg.galenos.2019.2019.0078](https://doi.org/10.4274/jtggg.galenos.2019.2019.0078).

87. Care A., Pavord S., Knight M., Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG*. 2018;125(5):604-612. doi: 10.1111/1471-0528.14697.
88. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000;37:275–89
89. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, et al. Platelets: an update on the diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2001;100:282–305
90. Provan D, Newland A. Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(Suppl. 1):S34–38
91. Wang D.P., Liang M.Y., Wang S.M. [Clinical analysis of pregnancy complicated with severe thrombocytopenia]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010 Jun;45(6):401-405.
92. Amorim J.G., Abecasis M.R., Rodrigues F.M.N.L. Refractory Severe Thrombocytopenia during Pregnancy: How to Manage. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Dec;40(12):803-807. doi: 10.1055/s-0038-1675186.
93. Loustau V., Debouverie O., Canoui-Poitrine F., Baili L., Khellaf M., et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol*. 2014;166(6):929-935. doi: 10.1111/bjh.12976.
94. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002; 75:426.
95. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, et al. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2012; 87:15.
96. Payne SD, Resnik R, Moore TR, et al. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in

- pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:149.
97. Asano T, Sawa R, Araki T, Yamamoto M. Incidence of thrombocytopenia in infants born to mothers with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40:112.
  98. Iyori H, Fujisawa K, Akatsuka J. Thrombocytopenia in neonates born to women with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14:367.
  99. Regan, F, Lees, CC, Jones, B, Nicolaides, KH, Wimalasundera, RC, Mijovic, A, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). Scientific Impact Paper No. 61. *BJOG* 2019; 126: e173– 185.
  100. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, Baker J, Lieberman L, Tanael S, Hume H, Arnold DM, Baidya S, Bertrand G, Bussel J, Kjaer M, Kaplan C, Kjeldsen-Kragh J, Oepkes D, Ryan G. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1538-1547. doi: 10.1182/blood-2016-10-739656. Epub 2017 Jan 27.
  101. Wienzek-Lischka S, Sawazki A, Ehrhardt H, Sachs UJ, Axt-Fliedner R, Bein G. Non-invasive risk-assessment and bleeding prophylaxis with IVIG in pregnant women with a history of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: management to minimize adverse events. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(2):355-363. doi:10.1007/s00404-020-05618-y
  102. Huang, Q-S, Zhu, X-L, Qu, Q-Y, et al. Prediction of postpartum hemorrhage in pregnant women with immune thrombocytopenia: Development and validation of the MONITOR model in a nationwide

- multicenter study. *Am J Hematol.* 2021; 96: 561–570.  
<https://doi.org/10.1002/ajh.26134>
103. van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, et al. The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. *Placenta* 2005; 26:842.
  104. Østensen M., Khamashta M., Lockshin M., Parke A., Brucato A., et al.. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209. doi: 10.1186/ar1957.
  105. Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A., Moretti M.E., Beique L., et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000 Dec;62(6):385-92. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
  106. Wang X., Xu Y., Luo W., Feng H., Luo Y., et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: Differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(29):e7561. doi: 10.1097/MD.00000000000007561.
  107. Sun D., Shehata N., Ye X.Y., Gregorovich S., De France B., et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2016 Sep 8;128(10):1329-35. doi: 10.1182/blood-2016-04-710285.
  108. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:985646.
  109. DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, et al. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Crit Rev Toxicol* 2012; 42:185.

110. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;123(1):142-146.
111. Michel M., Novoa M.V., Bussel J.B. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol.* 2003 Oct;123(1):142-6. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04567.x.
112. Paziana K., Del Monaco M., Cardonick E., Moritz M., Keller M., et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013 May;36(5):279-94. doi: 10.1007/s40264-013-0034-x.
113. Natekar A., Pupco A., Bozzo P., Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2011 Dec;57(12):1401-2
114. Bernal-Macías S., Fino-Velásquez L.M., Vargas-Barato F.E., Guerra-Galue L., Reyes-Beltrán B., Rojas-Villarraga A. Refractory Immunological Thrombocytopenia Purpura and Splenectomy in Pregnancy. *Case Reports Immunol.* 2015;2015:216362. doi:10.1155/2015/216362
115. Yavaşoğlu I., Turgutkaya A. Pregnancy and immune thrombocytopenia: New trends. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2020; 21(2): 136–137. DOI: 10.4274/jtggg.galenos.2019.2019.0142
116. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011 Feb 3;117(5):1499-506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444.
117. Donohoe F., Higgins M., Higgins S., McAuliffe F., Murphy K. Rituximab - A novel therapy for severe ITP in pregnancy: A case report. *Obstet Med.* 2019 Dec;12(4):196-198. doi: 10.1177/1753495X18778489.
118. Gall B., Yee A., Berry B., Bircham D., Hayashi A., et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune

- thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Dec;32(12):1167-1171. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34741-7.
119. Chon A.H., Chan R., Lee R.H., Kwong K., Wertheimer F.B., Weitz I.C. Multidrug Therapy for Refractory Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):723-727. doi: 10.1097/AOG.0000000000003699.
120. Michel M., Ruggeri M., Gonzalez-Lopez T.J., Alkindi S., Cheze S., et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. *Blood.* 2020 Dec 24;136(26):3056-3061. doi: 10.1182/blood.2020007594.
121. Purushothaman J., Puthumana K.J., Kumar A., Innah S.J., Gilvaz S. A case of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy managed with eltrombopag. *Asian J Transfus Sci.* 2016 Jul-Dec;10(2):155-8. doi: 10.4103/0973-6247.177204.
122. Ferreira I.J.M.C.F., Sousa F., Vasco E.M., Areia A.L.F.A., Moura J.P.A.S., et al. Severe immune thrombocytopenia in pregnancy treated with Eltrombopag - A case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Oct;47(8):405-408. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.06.010.
123. Davydova I., Limanskaya A., Klimenko S., Mokrik A., Butenko L., Ogorodnyk A. Modern approaches for management of the refractory immune thrombocytopenia in pregnancy. *Perinatologiya i Pediatriya.* 2016.4(68):12-14; doi 10.15574/PP.2016.68.12
124. Patil AS, Dotters-Katz SK, Metjian AD, James AH, Swamy GK. Use of a thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 2):483-485.
125. Decroocq J, Marcellin L, Le Ray C, Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 2 suppl 1):481-483.

126. Kong Z., Qin P., Xiao S., Zhou H., Li H., et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017 Aug 31;130(9):1097-1103. doi: 10.1182/blood-2017-01-761262.
127. Zhao S, Ma J, Zhu X, Zhang J, Wu R. Chronic Refractory Immune Thrombocytopenia Is Associated With Variants in Immune Genes. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211059813. doi: 10.1177/10760296211059813. PMID: 34786962; PMCID: PMC8619729.
128. Page L.K., Psaila B., Provan D., Michael Hamilton J., Jenkins J.M., et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol*. 2007 Jul;138(2):245-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x.
129. Khellaf M., Michel M., Schaeffer A., Bierling P., Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005 Jun;90(6):829-32.
130. Holt G. R. Ethical Considerations in Off-Label Drug Prescribing ENTToday. December 9, 2019. <https://www.enttoday.org/article/ethical-considerations-in-off-label-drug-prescribing/>
131. Kaye D.K. The moral imperative to approve pregnant women's participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications. *Philos Ethics Humanit Med* 14, 11 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13010-019-0081-8>
132. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract*. 2010 Aug;18(4):226-9. doi: 10.1211/ijpp.18.04.0007.



133. Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics*. 2009;37(3):476-396. doi:10.1111/j.1748-720X.2009.00408.x
134. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12):2615-2625. doi: 10.1111/bcp.13394. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28779556;
135. Давидова Ю.В., Дубей Л.Я., Завізіон В.Ф., Дягіль І.С., Клименко С.В. Резолюція засідання Ради експертів із проблеми тромбоцитопенії у практиці онкологів та гематологів. Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія»;2018;5(56).
136. 154 Видиборець С. В., Дерпак Ю. Ю., Попович Ю. Ю. Належне клінічне застосування концентрату тромбоцитів. *Сімейна медицина*. 2019; 1(81): 46-51.
137. Bernstein J, Hua B, Kahana M, et al. Neuraxial Anesthesia in Parturients with Low Platelet Counts. *Anesth Analg* 2016; 123:165.
138. Goodier CG, Lu JT, Hebbar L, et al. Neuraxial Anesthesia in Parturients with Thrombocytopenia: A Multisite Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg* 2015; 121:988.
139. van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010; 148:15.
140. Lee L.O., Bateman B.T., Kheterpal S., Klumpner T.T., Housey M., et al. Multicenter Perioperative Outcomes Group Investigators. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology*. 2017;126(6):1053-1063. doi: 10.1097/ALN.0000000000001630.

141. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg*. 2009 Aug;109(2):648-60. doi: 10.1213/ane.0b013e3181ac13d1.
142. Bailey, L.J., Shehata, N., De France, B. et al. Obstetric neuraxial anesthesia at low platelet counts in the context of immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth* 2019; 66:1396–1414 <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01420-w>
143. Yang Yao, Liangming Ma , Давидова Ю.В. та ін. Тромбоцитопенія: перспективи діагностики та лікування. Тематичний номер «Онкологія, Гематологія, Хіміотерапія»;2018;3(54)
144. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
145. Irving B. Handbook of psychology. John Wiley & Sons, Inc 2003
146. Агаєв Н.А., Кокурн О.М., Пішко І.О., Лозінська Н.С., Остапчук В.В., Ткаченко В.В. Збірник методик для діагностики негативних психічних станів військовослужбовців: Методичний посібник. Київ: НДЦ ГП ЗСУ, 2016.
147. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Трохимович О.В. Ранні репродуктивні втрати: роль інфекційно-запальних захворювань. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017; 1(105):11-17.
148. Трохимович О.В., Борисюк О.Ю., Чубей Г.В. Рання втрата вагітності: сучасний стан проблеми. Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія». 2021; 3 (44): 14-17
149. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health

- Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1520-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009.
150. Воробійова І.І., Скрипченко Н.Я., Ткаченко В.Б., Живецька-Денісова А.А. Роль молекулярно-генетичних та психо-соціальних аспектів розвитку невиношування вагітності у жінок української нації. *Слово про здоров'я*.2018;3:14-19.
151. Жабченко І.А., Корнієць Н.Г., Тертична-Телюк С.В., Коваленко Т.М. Особливості психоемоційного стану вагітних жінок - переміщених осіб. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018; 22 (1):99-103.
152. Жабченко І.А., Корнієць Н.Г., Тертична-Телюк С.В., Коваленко Т.М. Перинатальні аспекти збереження вагітності на тлі хронічного стресу. *Репродуктивна ендокринологія*.2019; 1 (45): 29-33.
153. Gordon NF. Clinical effectiveness of lifestyle management programs: importance of the class effect paradox. *Curr Treat Options*. 2013;15:675-680.
154. Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. *JAMA*. 2013;310(24):2611-2612.
155. Gordon NF, Salmon RD, Wright BS, Faircloth GC, Reid KS, Gordon TL. Clinical Effectiveness of Lifestyle Health Coaching: Case Study of an Evidence-Based Program. *Am J Lifestyle Med*. 2016 Jul 7;11(2):153-166.
156. Reynolds, P.; Hurley, S.; Torres, M.; Jackson, J.;Boyd, P.; Chen, V.: Use of coping strategies and breast cancer survival: Results from the

- Black/White Cancer Survival Study. *American Journal of Epidemiology*. 2000, 152, 940-949.
157. Folkman, S.; Moskowitz, S. Positive affect and the other side of coping. *American Psychologist*, 2000. 55:647-654.
158. O. Bulavenko, L. Ostapiuk, V. Rud, A. Voloshinovskii, T. Malyi, O. Rud. A prognostic model of the development of postpartum purulent-inflammatory diseases. *International journal of clinical medicine*. 2020; 11: 32-42
159. Zhu XL, Feng R, Huang QS, Liang MY, Jiang M, et al. Prednisone plus IVIg compared with prednisone or IVIg for immune thrombocytopenia in pregnancy: a national retrospective cohort study. *Ther Adv Hematol*. 2022 Apr 29;13:20406207221095226. doi: 10.1177/20406207221095226.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові

#### результати дисертації:

1. Наумчик О. М., Давидова Ю. В., Лиманська А. Ю. Диференційна діагностика тромбоцитопенії під час вагітності: клінічні і діагностичні алгоритми. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.2(86): 28-40; DOI 10.15574/PP.2021.86.28.
2. Наумчик О. М. Клінічний випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією, у жінки з синдромом Еванса. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.1(85): 91-99; DOI 10.15574/PP.2021.85.91
3. Davydova I., Lymanska A., Naumchyk O., Kravets O. Clinical case of a woman's pregnancy with acute intermittent porphyria and thrombocytopenia. *Nat. Volatiles & Essent. Oils*. 2021; 8(4): 7100-7122
4. Давыдова Ю.В., Нетяженко В.З., Наумчик А.Н., Козачишин Н.И., Лиманская А.Ю. Анализ тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с иммунной тромбоцитопенией. *Репродуктивная медицина № 3(48);2021: 61-76*. DOI: 10.37800/RM.3.2021.61-75
5. Наумчик О.М., Давидова Ю.В., Лиманська А.Ю. Контраверсійні питання менеджменту вагітності при імунній тромбоцитопенії. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2021.4(88) 52-59. DOI 10.15574/PP.2021.88.52

#### Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Давидова Ю.В., Огородник А.О., Наумчик О.М. Профілактика інфекції ділянки хірургічного втручання у породіль групи високого ризику з коморбідністю. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 2020. 2(82): 63-67. DOI 10.15574/PP.2020.82.63

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Davydova Iu., Butenko L., Limanskaya A., Ogorodnyk A., Naumchik A. Modern approaches to correction of immune thrombocytopenia at the time of gestation and in the postpartum period. Proceedings of the Fourth International Conference of European Academy of Science January 20-30, 2019. Bonn, Germany: 53-55.
8. Наумчик О.М. Сучасні підходи до корекції імунної тромбоцитопенії під час гестації та в післяпологовому періоді. Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини». Одеса. 2019: 120.
9. Наумчик О.М. Імунна тромбоцитопенія та вагітність: сучасні підходи до ведення складних випадків. Матеріали міжнародної студентської наукової конференції «Цифровізація науки та сучасні тренди її розвитку». Том 2. Дніпро 2021: 118-120. DOI 10.36074/liga-26.03.2021

## **ДОДАТОК Б**

### **АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2019р.), доповідь отримала диплом II ступеню; науково-практичній конференції молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» присвяченій 10 річниці Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Київ, 2019р.); VI Міжнародному конгресі з гемостазіології, анестезіології і інтенсивної терапії Black Sea Pearl (Одеса, 2019р.), науково-практичній конференції «Кейс-марафон: вагітність та пологи» (Київ, 2021).