## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БОНДАРЕНКО НАТАЛІЯ ІВАНІВНА

УДК618.396-06:616-005.6]-085.273.53

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ

ПРОТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

СИНДРОМА ВТРАТИ ПЛОДА У ВАГІТНИХ

З ПЕРВИННИМ АНТИФОСФОЛІПІДНИМ

СИНДРОМОМ

14.01.01 — акушерство та гінекологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Одеса —2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**ЗЕЛІНСЬКИЙ Олександр Олексійович,**

Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2

**Офіційні опоненти:**

член-кор. АМН України, доктор медичних наук, професор, **ВЕНЦКІВСЬКИЙ Борис Михайлович,**

Національний медичний університет

ім. О.О. Богомольця, завідувач кафедри акушерства

та гінекології № 1

доктор медичних наук, професор **СЕНЧУК Анатолій Якович,**

Медичний інститут Української

асоціації народної медицини МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист відбудеться «27« лютого 2008 року о 13.00 годині

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському державному медичному університеті МОЗ України за адресою:

 65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3.

Автореферат розісланий *25*січня 2008 року.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

кандидат мед. наук. Стоєва Т. В.



**1**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Невиношування вагітності та репродуктивні втрати залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства. На фоні постійного зниження народжуваності в багатьох країнах, зокрема й в Україні, акушери налаштовані зберегти кожну бажану вагітність. Недарем­но невиношування вагітності знаходиться під постійною пильною увагою провідних медичних шкіл світу (Вісk R., 2000; Вгеnnег В., 2000; Чайка В. К., 2003; Савельева Г. М, 2004; Сидельникова В. М, 2005; Макацарія О. Д., 2007; Венцківський Б. М., 2007)

Останніми роками структура причин синдрому втрати плода зазнала значних змін. Описаний G. Нughes (1986) антифосфоліпідний синдром (АФС, синдром Хьюса), одним із трьох клінічних критеріїв якого є синдром втрати плода, а також відкриття наприкінці XX ст. низки генетично зумовлених тром-бофілій дали змогу припустити новий механізм ендотеліальних ушкоджень, який лежить в основі розвитку як синдрому втрати плода, так і багатьох інших ускладнень вагітності. Більше того, дослідники проблеми тромбофілії в різних країнах світу (Вгеnnег В. еt аl, 2000; Віск R.. еt аl, 2000; Сенчук А. Я., 2003; Баркаган 3. С. і співавт., 2004; Макацарія О. Д. і співавт., 2007;) незалежно один від одного одержали дані про домінантну роль набутої і генетично зумовленої тромбофілії, а також про їх поєднання у синдромі втрати плода. За узагаль­неними даними світової літератури, частка тромбофілії у структурі причин синдрому втрати плода сягає від 40 до 75%.

Сьогодні протитромботична профілактика синдрому втрати плода у вагітних із тромбофілією низькомолекулярними гепаринами (НМГ) є найефективнішою та безпечною (Ginsberg J*.,* 1998; Саггегаз L. О., 2000; Rosendaal G., 2000; Баркаган 3. С, 2001; Макацарія О. Д., 2007).

 Особливо привабливим у профілактиці та терапії АФС вважають застосування нових препаратів, які змогли б забезпечити.захист тих механізмів ендотеліального гемостазу, які ушкоджуються у разі цирку­ляції антифосфоліпідних антитіл (АФА). Такі перспективи відкрилися після отримання даних про ендотеліопротективні властивості нового класу препаратів прямої антикоагулянтної дії з групи НМГ гепариноїду, препарату рослинного походження - пентосану полісульфату SР 54. Фактором, що стримує їхнє застосування в акушерській практиці до останнього часу була відсутність даних про можливість трансплацен-тарного переходу препаратів цієї групи. З появою даних про відсутність трансплацентарного переходу та впливу на плід відкрилися широкі можливості використання НМГ і пентосану полісульфату SР 54 у разі тромбофілічних станів в акушерстві, і зокрема при АФС (Fijnvandraat К. еt аl., 1995; Fisher А. М. еt аl., 2000)

2

 Узагальнюючи дані літератури, присвячені проблемі вивчення патогенезу втрати плода за АФС і циркуляції АФА, найбільш патогенетично виправданими вважаємо заходи, спрямовані на купірування тромбофілічних ефектів антитіл до фосфоліпід-білкових комплексів із використанням препаратів групи НМГ, які мають унікальні властивості захисту та потенціювання антикоагулянтних резервів ендотелію.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисер­таційне дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 2 Одеського державного медичного університету, яка є фрагментом науково-дослідної теми «Профілактика, діагностика і тера­пія синдрому уповільненого росту і недостатності живлення плода при аку­шерській та гінекологічній патології» (державна реєстрація № 0106U010827). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета дослідження.** Визначити патогенетичні підходи до тактики попередження втрат плода і тромбоемболічних ускладнень у вагітних з АФС, оцінити ефективність і безпечність тривалого застосування низькомолекулярного антикоагулянту гепариноїду пентосану полісульфату SР 54 у разі тромбофілічних станів під час вагітності, зумовлених циркуляцією АФА.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити особливості перебігу гестаційного процесу у вагітних з АФС;

2. Оцінити клінічну значущість лабораторних критеріїв діагностики АФС;

3. Розробити і впровадити патогенетично обгрунтовані підходи до діагностики та лікування вагітних з АФС, а також його серологічними варіантами;

4. Вивчити ефективність прямого антикоагулянту гепариноїду пентосану полісульфату SР 54 у профілактиці та терапії втрат плода у разі тром-бофілії вагітних з АФС.

*Предмет дослідження* — перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок з тромбофілією і АФА.

*Об 'єкт дослідження* - стан гемостазу у вагітних при наявності у них АФА та тромбофілії.

*Методи дослідження* - клінічні, лабораторні, гемостазіологічні, інстру­ментальні, біофізичні, статистичні.

**Наукова новизна.** Уперше в нашій країні патогенетичного обгрунтування зазнала тривала антикоагулянтна й ендотеліопротективна терапія із застосу­ванням прямого антикоагулянту гепариноїду пентосану полісульфату SР 54 у вагітних з АФС і циркуляцією АФА. Вивчена ефективність купірування тромбо­фалічних станів за допомогою пентосану полісульфату за даними динамічного

3

визначення маркерів тромбофілії та контролю за функцією тромбоцитарної ланки. Визначені критерії оцінки безпечності застосування пентосану полі-сульфату SР 54 підчас тривалого клінічного й лабораторного спостереження. Розроблена тактика ведення вагітних у разі виявлення АФА і відсутності в анамнезі клінічних ознак АФС.

**Практичне значення одержаних результатів.** З урахуванням сучасних поглядів на етіологію звичного невиношування та клініко-гемостазіологічних особливостей АФС визначені принципи диференціально-діагностичної тактики обстеження жінок із синдромом втрати плода. Зважаючи на провідну роль ен-дотеліальних ушкоджень у патогенезі тромбофілії та втрат плода у разі АФС, розроблені й патогенетично обгрунтовані принципи застосування пентосану полісульфату SР 54 у вагітних з АФС.

Визначені клінічні та лабораторні критерії ефективності й безпеч­ності тривалого застосування пентосану полісульфату SР 54 у вагітних з АФС. До окремої групи ризику акушерських і тромбофілічних ускладнень виділені вагітні з циркуляцією АФА без клінічних ознак АФС, визначена диференційована тактика їх обстеження, розроблені підходи до профілак­тики та терапії ускладнень із застосуванням антиагрегантів і пентосану полісульфату SР 54.

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гіне­кології №2: в лекціях для лікарів акушерів-гінекологів, лікарів - інтернів, студентів. Результати досліджень впроваджені в роботу пологових будинків № 1, 2, 4, 5 м. Одеси, жіночих консультацій № 1; 4; 5; 11, міської лікарні Іллічівська.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто здійснив інформаційний пошук, визначив мету і завдання дослідження, сформував групи спосте­реження, виконав клініко-лабораторне обстеження вагітних, комплексну антикоагулянтну терапію, аналіз, систематизацію і статистичну обробку отриманих результатів. На підставі отриманих даних сформульовано вис­новки, практичні рекомендації, написано й оформлено дисертацію, авто­реферат і наукові праці.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації опри­люднено на науково-практичних конференціях: Асоціації акушерів-гінекологів України (Донецьк, 2006); науково-практичній конференції кафедри морської медицини Одеського державного медичного університету (2006); науково-прак­тичній конференції «Актуальнью вопросьі акушерства, гинекологии, перинато-логии» (Крьім, Судак, 2007); науково-практичній конференції «Репродуктивне здоров'я жінкі (Тернопіль, 2007); засіданнях Одеського відділення Асоціації акушерів-гінекологів України (2005, 2006, 2007).

4

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 3 наукові праці в наукових виданнях, затверджених ВАК України, як фахові. Отримано 1 патент України на винахід «Спосіб профілактики та лікування тромбофілії у жінок під час гестації та після пологів».

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 136 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 123 сторінок основного тексту. Структура дисер­тації: вступ, 5 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел. Текст ілюстровано 15 таблицями, 4 рисунками. Список використаної літератури налічує 228 джерел, із них українською та російською мовами - 64, іноземною - 164.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи обстеження.** Для розв'язання поставлених завдань нами було обстежено 290 жінок віком від 21 до 41 року, із них 210 повторновагітних зі звичним невиношуванням і 80 першовагітних з ускладненим перебігом даної вагітності. Для встановлення діагнозу АФС застосовували клінічні критерії (Branch D. W. еt аl., 1996; Dick R.L. . еt аl., 1998):

1. Синдром втрати плода: один або більше мимовільних викиднів у терміні
10 тиж і більше (включаючи вагітність, що не розвивалася);

* мертвонародження;
* неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкої преек-лампсії або плацентарної недостатності;
* три або більше мимовільних викиднів на преембріональній або ранній ембріональній стадії, якщо відсутні анатомічні, генетичні та гормональні причини невиношування.
1. Тромботичні епізоди в анамнезі та за даної вагітності.
2. Тромбоцитопенія (зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові нижче 150 000-106/л).

Лабораторні критерії полягали у наявністі вовчакового антикоагулянту (ВА) і/або антикардіоліпінових антитіл (АКА) понад 20 GPL. У більшості випадків позитивні результати були підтверджені двічі.

На підставі вищенаведених клініко-лабораторних критеріїв було виділено 85 пацієнток віком 23-41 рік, які утворили три групи обстеження. До першої та другої груп увійшли 55 пацієнток, стан яких повністю відповідав клінічним і лабораторним критеріям АФС. У першій групі було 26 жінок, обстежених і проконсультованих до вагітності. Другу групу утворили 29 вагітних, вперше проконсультованих і обстежених під час вагітності у термінах гестації 12-20 тиж, а 30 першовагітних із серологічними ознаками АФС й ускладненим пе­ребігом вагітності - третю групу.

5

Особливу увагу в нашому дослідженні приділено детальному аналізу сімейного анамнезу, зокрема порушенням у репродуктивній сфері. Синдром втрати плода у родичів зафіксовано у 30,7 % обстежених у першій групі, у 10,3 % - у другій і у 13,3 % - у третій. Серед обстежених у 17,6 % випадків спостерігали сімейний характер порушень репродуктивної функції.

Найчастішою соматичною патологією виявилися захворювання сполучної тканини, що були наявні у родичів обстежуваних (23,5 %). Можливо, це зумо­влено досить широким колом захворювань, які включено нами в це поняття (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, ревматизм, остеоартрит, спондилоартропатії, псоріатична артропатія, системна склеродермія, синдром Шегрена, дерматоміозит і деякі інші). Лабораторно підтверджений АФС у найближчих родичів був вірогідно діагностований лише у трьох випадках, із них у двох клінічною ознакою була втрата вагітності.

Клініко-лабораторне обстеження включало інструментальні методи: УЗД, кольорова доплерометрія, кардіотокографія у динаміці, ЕКГ, ЕхоКГ; вико­ристовувалися такі лабораторні методи: клінічний, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, а також дослідження системи гемостазу.

З метою виявлення тромбофілії систему гемостазу досліджували після з'ясування сімейного та особистого тромботичного анамнезу. Діагностика полягала у визначенні молекулярних маркерів тромбофілії, АФА.

*Визначення АФА. Основні принципи їх виявлення.* Виявлення АФА грун­тувалося на рекомендаціях Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу, опублікованих у матеріалах XVI Всесвітнього конгресу з тромбозу та гемостазу (Флоренція, Італія, 1997 р.), і XV Міжнародного конгресу з тромбозу (Анталія, Туреччина, 1998 р.). Визначення ВА складалось з 3 етапів: скринінг-тести, корекційна проба, підтверджуюча проба з фосфоліпідами.

Одночасне визначення АКА, анти-B2-GРІ-антитіл, антианексину V і анти-протромбінових антитіл здійснювалося ЕLISА-методом і включало виявлення ізотипу та титру антитіл (SТАGО, Франція).

Особливе місце у дослідженні посідало визначення ВА як фактора тром­бофілії. При цьому скринінгові методи здійснювалися за допомогою таких фосфоліпідзалежних тестів: визначення активованого часткового тромбоплас-тинового часу (АЧТЧ) із низьким вмістом фосфоліпідів (РТТ-LА; SТАGО, Франція), протромбінового часу із розведеним тромбопластином (ТТІ, SТАGО, Франція).

Якщо фосфоліпідзалежні тести були нормальними, то скринінгова проба на виявлення ВА вважалася негативною. Подовження фосфоліпідзалежних тес­тів (одного або кількох) потребувало проведення корекційної проби, здійсненої шляхом змішування досліджуваної плазми з нормальною плазмою у співвідно­шенні 1:1; 1:4 і 4:1 відповідно з метою виключення дефіциту факторів.

6

Якщо під час додаванні нормальної плазми фосфоліпідзалежні тести зали­шалися подовженими, то проводили тести, що підтверджують спрямованість циркулюючих інгібіторів проти фосфоліпідів. З цією метою використовували лізати тромбоцитів (РNР, SТАGО, Франція) і гексагональний фосфоліпід (Staclot, SТАGО, Франція).

Скорочення АЧТЧ до норми свідчило про антифосфоліпідну природу циркулюючих інгібіторів.

В деяких випадках проводили диференціювання інших причин порушення згортання крові — дефіцити окремих факторів та інші специфічні антикоагу­лянти. Також визначали концентрацію АФА до підгрупи фосфоліпідів - фос-фатидилсерину, фосфатидилетаноламіну (ІgА, ІgG, ІgМ - імуноферментним Аззегасhrom АРА методом). Середні значення, що вказують на циркуляцію АФА: 20-40 GPL/мл; на високу концентрацію АФА : > 40 GPL/мл.

*Глобальну оцінку функціонування системи протеїну С* здійснювали коа-гулометричним методом із використанням комерційних наборів «Парус-тест» фірми «Технологія-Стандарт» (Барнаул, Росія) на приладі «SТАRТ-4», Stagо (Франція).

*Рівні РАІ-1, АТIII і протеїну С* визначали методом синтетичних хромо­генних субстратів SТАGО (Франція) на спектрофотометрі з довжиною хвилі 405 нм на приладі SТ 88 Diagnostica Stago.

Крім того, проводили оцінку загального згортання крові за допомогою тромбоеластографії цільної крові з оцінкою показників хронометричної (г+к) та структурної (mа, ІТП) коагуляції на тромбоеластографі НELLIGE (Німеч­чина).

Визначали АЧТЧ, що характеризує сумарну активність факторів внутріш­нього шляху згортання крові (крім FVII і FVIII) в умовах стандартної активації факторів контакту (РХП і РХІ) каоліном і стандартним вмістом фосфоліпідів (частковий тромбопластин) із використанням комерційних наборів Stagо, Франція.

Обчислювали кількість тромбоцитів у периферичній крові на автоматич­ному лічильнику «Тгоmbocounter» (Франція) й агрегаційну активність тром­боцитів на агрегометрі Рауton (США) за методом Вогп.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики та ко­реляційного аналізу на персональному комп'ютері Решішп з використанням програмного продукту БІОСТАТ. Імовірність можливої помилки кожного показника (середнє арифметичне М, помилка середнього пі, коефіцієнт ко­реляції) обчислювали за статистичним критерієм Стьюдента. Порівняння ознак у групі проводилося за різницею параметрів й оцінкою вірогідності цієї різниці. Розбіжність між статистичними величинами вважали вірогідною за рівня значущості р<0,005.

7

**Результати досліджень та їх обговорення.** Для розв'язання завдань до­слідження початково нами були сформульовані клінічні та лабораторні критерії відбору пацієнтів до груп.

Клінічними критеріями встановлення АФС у нашому дослідженні служили: 1) синдром втрати плода; 2) тромботичні епізоди в анамнезі та при даній ва­гітності; 3) тромбоцитопенія (зниження кількості тромбоцитів у периферичній крові нижче 150 000 -106/л).

Звичне невиношування як класичний клінічний критерій АФС у нашій роботі було замінено терміном «синдром втрати плода». Поняття «звичне не­виношування» - це три або більше мимовільних викидні у терміні до 20 тиж або розродження плодом масою до 500 г (Сидельникова В. М., 1996).

Найчастішим типом втрат у обстежених нами хворих були мимовільні викидні в терміні до 10 тиж (55,4 % у першій групі і 50,6 % - у другій). Проте цю ознаку враховували як самостійний критерій, якщо вона повто­рювалася мінімум тричі (за відсутності інших причин) або поєднувалася з іншими типами втрат, тромботичними епізодами або тромбоцитопенією (Рис. 1).

І група



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| □ **ЖИВІ ДІТИ** |  |  |
| □ штучний аборт |  |  |
| □ передчасні пологи з неонатальною | загибелью | плода |
| □МВдо 10 тиж |  |  |
| □МВ після 10 тиж |  |  |
| □ Антенатальна загибель |  |  |

II група



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| □ **ЖИВІ ДІТИ** |  |  |
| □ штучний аборт |  |  |
| □ передчасні пологи з неонатальною | загибелью | плода |
| □МВдо 10 тиж |  |  |
| □МВ після 10 тиж |  |  |
| □ Антенатальна загибель |  |  |

*Рис. І. Структура репродуктивних втрат у пацієнтів І та II груп*

Соматичний стан практично кожної п'ятої жінки був обтяжений екстра-генітальними захворюваннями, серед яких широко була представлена кардіаль-на патологія, яка мала місце у 18 (21,1%) обстежених жінок.

При ретроспективному аналізі перебігу вагітності та пологів виявлено, що з 182 вагітностей, які мали місце у пацієнток І та II груп, лише 15 (8,2%) закінчились народженням життєздатних дітей, що становить 5,9% у І групі та 11,1% - у II групі, значна кількість пологів у пацієнток означених груп (І та II групи відповідно) припадала на спонтанні пологи (44,5%). У 7 (23,3%о) пацієнток III групи було первинне безпліддя, з якого у 4 (57%) були невдалі спроби ЕКЗ.

Діагностично значущим критерієм для встановлення діагнозу АФС у обстежених жінок вважаємо втрати плода в терміні більше 10 тиж гестації (8 тиж ембріонального розвитку), коли практично нівелюється вплив можливих початкових порушень у генетичній програмі розвитку, а також гормональних змін у репродуктивній системі жінки, а патогенетична роль АФА стає очевид­ною (Віск R. L. еt аl, 1998; Nakashima М. еt аl., 1998).

Два інші клінічні критерії - тромботичні епізоди в генезі та під час даної вагітності (4,7 %) і тромбоцитопенія (6 %) - в нашому дослідженні

9

 спостерігалися в невеликій кількості випадків у всіх трьох групах і швидше були додатковими критеріями. Для клінічної практики особливо важли­вим є використання сучасних методологічних підходів при лабораторній діагностиці АФС. Згідно з узагальненим світовим досвідом, «золотим стандартом» серологічної діагностики АФС є визначення ВА і АФА (ACOG, 1998; Віск R. L., 1997). Проте дискутабельною залишається оцінка кожного з показників.

ВА був виявлений у 57%, а вірогідні титри АКЛ в 23,5% серед усіх трьох груп. Вірогідні титри АФА (більш 20 GPL) в І групі були виявлені у 5 (19,2%) пацієнток. В II групі у 27 (93,1%) пацієнтів був виявлений циркулюючий ВА; з них лише 7 (24,1%) жінок мали достовірні позитивні титри АФА.

Ранні ознаки гіпертромбінсмії у період гестації, за визначенням ком­плексів ТАТ, спостерігали у 100 % вагітних другої групи і 70 % вагітних третьої. Більш виражені прояви активації внутрішиьосудинного згортання, за визначенням ПДФ, були виявлені у 48,2 % пацієнток другої групи і у 36,6 % -третьої. Активація тромбоцитарної ланки наявна у 72,4 % випадків у другій групі і у 56,5 *% -* у третій. Високий рівень маркерів тромбофілії загалом не характерний для АФС, проте в нашому дослідженні, можливо, пояснюється, з одного боку, специфікою відбору пацієнтів з вираженими початковими клінічними та лабораторними ознаками без ефекту від раніше проведеної терапії, а з іншого -досить частим поєднанням більш ніж одного фактора ризику в окремого хворого. Ступінь тромбофілії за визначенням ТАТ (11,5 %), ПДФ (3,8 %) і гіперактивність тромбоцитів (34,6 %) вірогідно менше виражені поза вагітністю у жінок першої групи, ніж у жінок другої групи, обстежених під час вагітності. За іншими характеристиками - віком, репродуктивною та менструальною функціями, спектром екстрагенітальної патології та ін. - ці дві групи репрезентували рівнозначні вибірки (р<0,05). Це є додатковим підтвердженням того, що гестаційний процес посилює про-тромботичні порушення гемостазу, спричинені АФА й іншими додатковими факторами тромбофілії.

Вірогідна діагностика тромбофілічних станів у обстежених жінок ґрун­тувалась на виявленні прямих маркерів тромбофілії, таких як ТАТ, ПДФ, D-димер, Р1+2. Хронометричні показники (АЧР, АЧТЧ, ТЕГ), які раніше використовувалися для оцінки системи гемостазу, свідчать про тенденції до підвищеного згортання і па сучасному етапі не є переконливими для діагнос­тики тромбофілії (Gordon C, 1998; StanchevaА., 1999). Більше того, кількісне визначення природних інгібіторів згортання (АТ Ш, протеїну С та ін.) не є підставою для висновку про наявність або відсутність тромбофілії при цир­куляції АФА (Gordon C. еt аl., 1998), яка підтверджується тільки виявленням

10

прямих маркерів внутрішньосудинного згортання крові, з яких найранішою ознакою гіпертромбінемії є ТАТ, які, як правило, діагностуються у більшості обстежуваних з АФС.

Позитивні тести на ВА і АФА в поєднанні з клініко-анамнестичними да­ними дозволили діагностувати АФС у 55 пацієнток першої та другої груп.

Хронічне вірусоносійство було виявлене у 46 % обстежених першої групи і у 34 % -другої. Такий високий рівень хронічного вірусоносійства не розглядається нами як самостійна причина повторних втрат плода. Сьогодні доведена ушкоджувальна дія вірусної інфекції на судинний ендотелій, і, зокрема, на зміну ламінарної конфігурації фосфоліпідних мембран клітин на гексагональну, що, можливо, запускає механізм ви­роблення АФА. Проте наш досвід, а також результати робіт інших авторів (Kutten W, 1996; Lockshin М.D., 1996) дозволяють припустити, що АФА, індуковані інфекційними збудниками, не взаємодіють з кофакторами і з меншою ймовірністю викликають тромбофілічні процеси, тромботичні ускладнення та втрати плода.

Саме при вагітності утворюється унікальна, комплексна функціонуюча система трьох поверхонь - фетоплацентарного ендотелію, ендотелію судин матки й ендотелію трофобласта, який вистилає ворсинчастий простір. Ця система має додатковий резерв природних антикоагулянтів, найважливіший з яких - анексин V, який впливає на процес імплантації, інвазії трофобласта та подальше функціонування плаценти. Ці механізми також дозволяють по­яснити невдалі спроби штучного запліднення і пересадки ембріона у жінок з АФА. Дефект глибини інвазії трофобласта, порушення антикоагулянтної функції плаценти з розвитком локальної форми ДВС не завжди можна виз­начити клінічно та лабораторно у ті терміни, коли медикаментозна корекція не зводитиметься до симптоматичної терапії. Саме тому лікування при АФС і синдромі втрати плода повинне мати превентивний характер і бути спрямованим на профілактику можливих, добре відомих нам ускладнень. Необхідно відзначити позитивний ефект антикоагулянтної терапії, початої з найраніших термінів.

Зважаючи на найважливішу роль ендотеліальних ушкоджень при АФС, нам уявляється патогенетично обгрунтованою спроба раннього застосуван­ня ендотеліопротективних препаратів, що потенціюють антиагрегантні й антикоагулянтні резерви організму. За сукупністю своїх фармакокінетичних і фармакодинамічних ефектів сьогодні найефективнішою є група НМГ, які активно впроваджуються у клінічну практику останні 5-7 років. Це зумовлене цілою низкою переваг групи НМГ порівняно з нефракціонованим гепарином (НФГ). Ці НМГ характеризуються більш високою біодоступністю, ніж НФГ (38 %), подовженим періодом напіввиведення, вони менше зв'язуються з біл-

11

ками плазми та клітинами. У більшості випадків НМГ демонструють чималу протитромботичну активність і вірогідно нижчу схильність до геморагічних ускладнень та інших побічних ефектів, характерних для НФГ (остеопороз, тромбоцитопенія, тощо). Практично НМГ не взаємодіють з тромбоцитами і РF4, що пояснює низьку частоту імунної тромбоцитопенії. Протитромботичний ефекг НМГ тривалий час пов'язували виключно з переважанням анти-Ха-ак-тивності порівняно з анти-Па-активністю (Вгаtt G. еt аl., 1995; Dulittzki М. еt аl., 1996: Feno D. еt аl., 1996).

Пізніше з'ясувалося, що тільки ЗО % протитромботичної активності НМГ здійснюється через АТIII і 70 % - через ефекти, пов'язані з ендотелієм, зокрема, з вивільненням з ендотелію природного інгібітора зовнішнього шляху згортання крові ТРРІ, антиагрегантних субстанцій (простацикліну) тощо. До інших ефектів, не пов'язаних з АТ III, зараховують взаємодію з ге-парин-кофактором II, інгібування прокоагулянтної дії лейкоцитів, активацію фібринолізу та іншу модуляцію ендотелію судин (рецепторно і нерецепторно зумовлених). Відсутність трансплацентарного переходу препаратів НМГ відкрила широкі можливості для їх застосування в акушерській практиці, особливо у жінок, яким потрібна тривала антикоагулянтна терапія під час вагітності.

Проте, як відомо, НМГ є продуктом тваринного походження, тому іноді виникають алергічні реакції під час їх застосування.

У зв'язку з цим великого значення набуває пошук нових прямих ан­тикоагулянтів, які мають особливості НМГ, але позбавлені недоліків НФГ і НМГ. Великий інтерес викликає препарат пентосан полісульфат SР 54 - напівсинтетичний полісахарид, етерифікований сірчаною кислотою. Його одержують з рослинного матеріалу — кори бука. Препарат синтезується вже більше 20 років, але подробиці його впливу на коагуляцію крові та фібриноліз з'ясовані лише в останні 10 років. Пентосан полісульфат виробляється на ос­нові рослинної субстанції, хімічно однорідним і стандартизованим способом, відповідно до спеціального виробничого процесу, розробленого компанією Вепе-Arzneimittel Gmb. (Мюнхен, Німеччина); його фармакологічна дія є константною величиною.

Пентосан полісульфат селективно і АТ III незалежно, на відміну від НФГ і НМГ, інгібує вироблення фактора Ха в ендотеліальній системі згортання ($огіа еt аl., 1980; Vinazer Н., 1980), уникаючи продукції зайвої кількості тромбіну, що може призвести до тромбоутворення. Пентосан полісульфат активує ендоген­ний фібриноліз за допомогою звільнення інгібітора активатора плазміногену з ендотелію в кров (Магзh N. еt аl., 1986). Окрім цього, пентосан полісульфат підсилює внутрішній фібриноліз, активуючи калікреїн і прокоагулянтний фактор XII (МасGregor R. еt аl., 1984).

12

Протитромботична ефективність пентосану полісульфату SР 54 ба­зується на механізмі дії, який відрізняється від НФГ і НМГ. Він пригнічує активацію плазмового фактора, фактора VIII, запобігає його переходу в активну форму, внаслідок чого він не здатний стати частиною комплексу плазмового фактора X (Fisher А. М. еt аl., 1984; Ofosu F. еt аl., 1984). Пентосан полісульфат SР 54 знижує активність плазмового фактора V більш ніж на 50 % і підвищує концентрацію тромбоцитарного фактора 4 (Fisher А. М. еt аl., 1983).

Антикоагулянт пентосан полісульфат SР54 призначався нами у про­філактичному режимі по 50 мг 3 раза на добу перорально. Дозу препарату розрахували виходячи з маси тіла пацієнтки: по 150 мг на добу при масі до 70 кг та 200-250 мг при масі більше 70 кг. Препарат застосовували в безперервному режимі до пологів та 7-10 днів в післяпологовому пе­ріоді. У нашому дослідженні патогенетична тривала безперервна терапія із застосуванням пентосану полісульфату у вагітних з АФС в більшості випадків привела до народження живих дітей. Середня маса новона­роджених дорівнювала (3207,3±165,5) г в І групі, (3150,5±108,5) г - у II групі та (3245±135,8) г - у III групі. Зріст новонароджених в середньому дорівнював (45±1,4) см в І групі, (50,4±1,5) см - у II групі та (52±0,9) см - у III групі. Частота передчасних пологів у другій групі, в якій терапія була розпочата у II триместрі, сягала 17,3 %, що вірогідно перевищує цей показник у першій групі (7,6 %), хворі якої одержували препарат із початку І триместру (р<0,05). Частота передчасних пологів у попередніх вагітностях для пацієнток першої групи становила 33,3 %, що вірогідно перевищує показник при тривалому застосуванні пентосану полісульфату (7,6 %); у другій групі відмічена аналогічна тенденція - відповідно, 55,6 і 17,3 % (р<0,05). Частота гіпотрофії плода при застосуванні пентосану полісульфату у першій групі (7,6 %) не відрізнялася від аналогічного по­казника у другій групі; ця патологія не спостерігалася у третій групі. Ці дані відображені на рис. 2.

Біодоступність пентосану полісульфату за внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення досягає майже 100 %, за підшкірного і перорального - відповідно 70 і 40 % (Nakashima М. еt аl., 1998). Все це робить його найперспективнішим для профілактики тромбофілічних ускладнень.

Звертає на себе увагу виразне зниження частоти гестозів другої половини вагітності легкого та середнього ступенів тяжкості у першій групі (19,2 %) порівняно з другою групою (27,6 %; р<0,05). Частота тяжких форм гестозів не відрізнялася в обох групах (р<0,05). При цьому потрібно зауважити, що загаль­на частота цієї патології залишається досить високою в обох групах вагітних з

13



 До лікування

На фоні терапії ППС

 *Рис. 2. Порівняння частоти передчасних пологів до лікування та на фоні терапії пентосан полісульфатом*

АФС (19,2 і 31,0 % відповідно), а також у групі жінок із серологічними озна­ками АФС (26,7 %). Слід враховувати досить високий рівень екстрагенітальпої патології в обстежених хворих, що є додатковим фактором ризику розвитку гсстозу. Оцінити відмінності між частотою гестозів у обох групах порівняно з їхньою частотою під час попередніх вагітностей практично неможливо, ос­кільки в більшості випадків відсутній доступ до документації щодо минулих вагітностей і пологів. Під час клініко-лабораторного моніторингу застосування пентосану полісульфату було сформульовано й підтверджено критерії ефек­тивності та безпеки застосування препаратів даної групи у вагітних з АФС у безперервному режимі.

Клінічні критерії ефективності терапії пентосаном полісульфатом поляга­ють у купіруванні ознак загрози переривання вагітності за даними об'єктивних обстежень і УЗД, позитивну клініку показників допплерометрії та відсутність тромботичних ускладнень.

Лабораторними критеріями ефективності застосування пентосану полі­сульфату вважали такі показники: відновлення кількості тромбоцитів у разі початкової тромбоцитопенії споживання, нормалізація функції тромбоцитарної ланки гемостазу, купірування тромбофілії за визначенням рівнів молекулярних маркерів тромбофілії (ПДФ і ТАТ) (Табл. 1).

14

 Таблиця 1

**Клінічні та лабораторні критерії ефективності профілактики тромбо-**

**тичних ускладнень у вагітних**

|  |  |
| --- | --- |
| *Клінічні* | *Лабораторні* |
| Копірування загрози переривання вагітності | Відсутність циркуляції маркерів тромбофілії: ТАТ, F1+2, D-димер |
| УЗД-контроль | Нормалізація агрегації тромбоцитів |
| Допшіерометрія матково-плацентар­ного кровотоку | Нормалізація кількості тромбоцитів |
| Відсутність тромботичних усклад­нень |  |

Протитромботична терапія із застосуванням пентосану полісульфату у першій групі в профілактичних дозах дала змогу запобігти тромбофілії і купірувати вже розвинутий хронічний ДВЗ-синдром у другій та третій групах за перші 7-10 днів терапії. У незначної кількості обстежних вагітних виникла потреба у призначенні лікувальних доз препарату.

У нашому дослідженні маркери внутрішньосудинного згортання крові визначалися з метою контролю активності терапії. Спостерігали практично 100%-й позитивний ефект пентосану полісульфату на профілактику розвитку тромбофілічних станів у тих випадках, коли їх проводили з ранніх термінів вагітності і в постійному режимі, тому визначення маркерів внутрішньосу­динного згортання крові не є обов'язковим і необхідним і не рекомендується для широкої практики.

Слід відзначити позитивне сприйняття більшістю обстежених вагітних запропонованої терапії. Пентосан полісульфат діє під час одноразового вве­дення тривало і краще всмоктується із внутрішньом'язового депо. Щоденний лабораторний контроль не потрібний, препарат може застосовуватися в амбу­латорних умовах. Консультування під час планування вагітності з роз'ясненням можливих ускладнень при вагітності, принципів терапії і навчання правильної техніки ін'єкцій дають змогу понизити рівень психологічної напруженості, забезпечити тісніший контакт між лікарем і пацієнтом.

Ми не застосовували одночасно пентосан полісульфат, декстрани і анти-агрегантні препарати через можливий ризик потенціювання їхнього ефекту, є літературні дані про часткову антиагрегантну активність пентосану полі­сульфату. Наші власні спостереження свідчили про нормалізацію, а у деяких

15

 випадках - і зниження показників агрегації тромбоцитів на фоні застосування пентосану полісульфату. Крім того, в деяких клінічних ситуаціях у хворих з іншими нозологіями після застосування пентосану полісульфату і декстранів ми спостерігали тенденцію до кровоточивості.

Підбиваючи підсумок проведеного клініко-лабораторного спостереження за застосуванням пентосану полісульфату тривало в безперервному режимі у вагітних з АФС, ми дійшли висновку, що у даної категорії хворих найдоцільні­шою є рання патогенетична протитромботична терапія з допомогою пентосану полісульфату.

Вказаний підхід дає змогу здійснити профілактику втрат плода і тром-ботичних ускладнень, забезпечити адекватніший розвиток плаценти, що, у свою чергу, знижує частоту таких ускладнень, як передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, антенатальна загибель плода і, меншою мірою, гестози другої половини вагітності. Відсутність необхідності у постій­ному гемостазіологічному скринінгу, що особливо актуально в амбулаторних умовах, а також мінімальна кількість побічних ефектів при тривалому засто­суванні та позитивне сприйняття пацієнтами роблять пентосан полісульфат препаратом вибору для лікування акушерської патології.

Закінчуючи обговорення матеріалів дослідження, присвяченого пато­генетичному обґрунтуванню і цілеспрямованому застосуванню пентосану полісульфату SР 54 у вагітних із синдромом втрати плода і АФС, слід відзначити низку перспективних напрямів у цій галузі. До них, безумовно, потрібно зарахувати подальші дослідження, спрямовані на поглиблення розуміння патогенезу тромбофілії при циркуляції АФА з оцінкою залучення кофакторних механізмів; роль медикаментозно індукованих АФА як пре-морбідного фону для реалізації поєднаних факторів тромбофілії, а також вивчення перспектив використання у разі тромбофілічних ситуацій в аку­шерстві нових протитромботичних препаратів із різними механізмами дії.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирі­шення актуальної наукової проблеми, що виявляється у підвищенні ефектив­ності діагностики і корекції порушень стану гемостазу у вагітних за наявності у них АФА та тромбофілії.

. 1. Особливостями перебігу гестаційного процесу у вагітних з АФС є висока частота репродуктивних втрат у 16—40% випадків, чильне місце серед яких займає: передчасне відшарування хоріону чи (і) плаценти -23,3%; загроза переривання вагітності -18,3%; загроза передчасних пологів - 43,3%; преек-ламсія - 40%; синдром затримки розвитку плода - 48,3%; маловоддя - 10,0%; гіпоплазія плаценти - 14,2%. Вагітні, серопозитивні за АФА без клінічних

16

ознак синдрому, утворюють групу ризику щодо виникнення репродуктивних втрат і тромбофілії, що підтверджується високим рівнем виявлення маркерів тромбофілії (ТАТ - 70 %, ПДФ - 36,6 %) і гіперактивації у тромбоцитарній ланці (56,6 %).

1. Ступінь ризику репродуктивних втрат і тромбофілії у вагітних, се-ропозитивних за АФА, зростає у разі поєднання АФА з екстрагенітальними захворюваннями, іншими факторами ризику тромбофілії і/або порушеннями репродуктивної сфери.
2. АФС у вагітних проявляється порушеннями в системі гемостазу, а саме тромбоцитарної та прокоагулянтної ланки. Наявність циркулюючого ВА поєд­нується з визначенням ознак тромбофілії за виявленням маркерів внутрішньосу-динного згортання крові й активації тромбоцитарної ланки гемостазу у 68,2 %, а наявність АФА -у 18,8 %. Одночасно ВА і АФА виявляються у 31 % хворих.
3. Діагностика АФС грунтується на виявленні клінічних та лабораторних даних. Лабораторними крітеріями діагностики АФС слід вважати наявність молекулярних маркерів тромбофілії (ТАТ, F1+2, D-димер, ПДФ), а також агре-гаційну активність тромбоцитів. Виявлення антитіл до фосфоліпідів за визна­ченням циркулюючого ВА із застосуванням гемостазіологічних тестів дозволяє діагностувати залучення у патологічний процес білків-кофакторів, що є особливо значущим для прогнозування ризику втрат плода і розвитку тромбофілії.
4. Застосуванням пентосану полісульфату SР 54 в комплексній патогене­тичній терапії безперервно у профілактичному режимі з початку І триместру впродовж усього терміну гестації і в післяпологовому періоді у вагітних з АФС дозволяє в абсолютній більшості випадків запобігти втраті плода з тромботичним ускладненням (92,0 %), значно понизити частоту передчасних пологів (7,6 %), СЗРП (7,6 %) і частоту гестозів (19,2 %). Патогенетична терапія із використанням пентосану полісульфату призводить до нормалізації показників гемостазу (показники ТАТ і ПДФ) і в 74 % випадків вдається забез­печити нормальну функцію тромбоцитарної ланки гемостазу.
5. Протитромботична монотерапія пентосаном полісульфатом у вагітних із вперше діагностованим АФС у терміні гестації 12-20 тиж і вираженими початковими клініко-гемостазіологічними порушеннями допомагає купірувати клінічні ознаки загрози переривання вагітності у 60 % випадків і забезпечити позитивну динаміку показників плацентарного кровотоку за даними доппле-рометріїу 81 % випадків.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Бондаренко Н. И. Профилактика тромбофилических осложнений у ро­дильниц с приобретенной формой тромбофилии // Вестник морской медицини. - Одесса, 2006. - № 4(35). - С. 35 - 38.

17

2. Бондаренко Н. И., Зелинский А. А. Профилактика фетоплацентарной недостаточности у беременньїх с первичным антифосфолипидным синдромом // Проблеми, достижения и перспективи развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труди Крьшского медицинского университета им. С. И. Георгиевского. - Симферополь, 2007. - Т. 143, ч. III. - С. 18 - 20. (Огляд літератури, участь в проведенні клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень, статистичної обробки одержаних результатів).

3.Линников В. И., Бондаренко Н. И. Молекулярные маркёры тромбофилии в диагностике риска тромботических осложнений при гормональной контра-цепции // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: Інтермед, 2006. - С. 387 - 390. (Обґрунтування мети наукового дослідження та висновків, формування контингенту кліничних груші, проведення статистичної обробки одержаних результатів).

3.Спосіб профілактики та лікування тромбофіліїу жінок під час гестаціїта після пологів. Патент України № 21707. Бюл. № 3 (участь в проведенні клініч­них, лабораторних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка до друку). Співавтори: Лінніков В. І., Євдокимова **В.** В.

**АНОТАЦІЯ**

***Бондаренко Н. І.* Патогенетичне обгрунтування протитромботичної терапії синдрома втрати плода у вагітних з первинним антифосфоліпїдним синдромом. - Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. - Одеський державний медичний університет МОЗ України. - Одеса, 2008.

Дисертація присвячена проблемі визначеня патогенетичних підходів щодо тактики запобігання втратам плода і тромбофілічним ускладненням у вагітних з антифосфоліпідним синдромом (АФС), а також оцінці ефективності та без­печності тривалого застосування низькомолекулярного гепариноїду пентосану полісульфату SР 54 у разі тромбофілічних станів під час вагітності, зумовлених циркуляцією антифосфоліпідних антитіл (АФА).

Доведено, що наявність вовчакового антикоагулянта (ВА) поєднується з ознаками тромбофілії у разі виявлення маркерів внутрішньосудинного згортання крові й активації тромбоцитарної ланки гемостазу у 68,1 %, а визначення АФА -у 18,8 % випадків. Одночасно ВА й АФА виявлено у 19 (31 %)хворих.

Ступінь ризику репродуктивних втрат і тромбофілії у вагітних, в яких виявлено АФА, зростає за поєднання циркуляції АФА з екстрагенітальними захворюваннями, іншими факторами ризику тромбофілії і / або порушеннями репродуктивної сфери.

18

Патогенетична терашя із застосуванням пентосану полісульфату безпе-рервно у профілактичному режимі з початку I триместру впродовж усього перюду гестації і в післяпологовому періоді у вагітних з АФС дозволяє в абсолютній більшості випадків запобігти втраті плода і тромботичним ускладненням, значно знизити частоту передчасних пологів, уникнути за-тримки внутршньоутробного розвитку плода і меншою м1рою - скоротити частоту гестозів.

*Ключов'ь слова: вагітність, антифосфоліпідні антитіла, тромбофілія, невиношування вагіності, протитромботична тератя.*

***Бондареико Н. И.* Патогенетическое обоснование протитромботической терапии синдрома потери плода у беременных с первичным антифос-фолепидным синдромом. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология. - Одесский государс­твенный медицинский университет, МЗ Украины. - Одесса, 2008.

Диссертация посвящена проблеме определения патогенетических подхо­дов к тактике предотвращения потерь плода и тромбофилических осложнений у беременных с антифосфолипидным синдромом (АФС), а также оценке эф-фективности и безопасности длительного применения низкомолекулярного гепариноида пентосана полисульфата ЫР 54 при тромбофилических состояниях во время беременности, обусловленных циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА).

Для достижения цели и задач было обследовано 290 женщин, из них 210 повторнобеременных с привычным невынашиванием и 80 первобеременных с отягощенным течением беременности. Самым частым типом потери плода у обследованных больных были самопроизвольные выкидыши в сроке бере­менности до 10 недель (53,0 %).

Выявлено, что наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) сочетается с определением признаков тромбофилии на основе выявления маркеров внутри-сосудистого свертывания крови и активации тромбоцитарного звена системы гемостаза у 68,1 %, а наличие АФА - у 18,8 % случаев. Одновременно ВА и АФА обнаружено у 19 (31 %) больных.

Положительные тесты на ВА и АФА в сочетании с клинико-анамнести-ческими данными позволили диагностировать АФС у 55 (100 %) пациенток с невынашиванием. Беременные, серопозитивные по АФА без клинических признаков синдрома представляют группу риска по возникновению репродук­тивных потерь и тромбофилии, что подтверждается высоким уровнем выяв­ления маркёров тромбофилии (ТАТ - 70%, ПДФ - 36,6%) и гиперактивации в тромбоцитарном звене (56,6%).

19

Достоверная диагностика тромбофилических состояний основывалась на выявлении прямых молекулярных маркеров тромбофилии, таких как ТАТ, ПДФ, D-димер, F1+2.

Степень риска репродуктивных потерь и тромбофилии у беременных, у которых обнаружены АФА, повышается при сочетании АФА с экстраге-нитальными заболеваниями, другими факторами риска тромбофилии и/или нарушениями репродуктивной сферы.

Патогенетическая терапия с применением пентосана полисульфата непрерывно в профилактическом режиме с начала I триместра на протя­жении всего периода гестации и в послеродовом периоде у беременных с АФС позволяет в абсолютном большинстве случаев предотвратить потерю плода и тромботические осложнения, значительно снизить количество преждевременных родов, избежать задержки внутриутробного развития плода и в меньшей мере - сократить частоту гестозов. На фоне терапии пентосан полисульфатом в непрерывном режиме практически полностью отсутствовали тромбофилические признаки активации внутрисосудистого свёртывания (показатели ТАТ и ПДФ) и в 74% случаев удалось обеспечить нормальную функцию тромбоцитарного звена гемостаза. Купирование исходной тромбофилии по определению маркёров внутрисосудистого свёртывания (ТАТ и ПДФ) происходило на 7-10 день применения пентосан полисульфата SP54 в инъекционном режиме при использовании профи­лактических доз в 94% случаев, в 6% случаев для купирования выражен­ной активации внутрисосудистого свёртывания требовалось применение лечебных доз препарата.

*Ключевые слова: беременность, антифосфолипидные антитела, тромбофилия, невынашивание ебеременности, противотромботическая терапия.*

*Bondarenko N.* ***I.* The pathogenic ground of an ty thrombotic therapy of the loss of fetus syndrome for pregnant with a primary antiphospholipid syndrome.**

Dissertation for competition of graduate degree of a candidate of medical sciences on speciality 14.01.01 obstetrics and gynaecology. Odessa state medical university. Ukraine. Odessa, 2008.

Dissertation is devoted to the problem of determination of pathogenetic ap­proaches to the tactic of prevention of losses of a fetus and thrornbophylic com­plications at pregnant with an athytrombophylic syndrome (APS), and also to the estimation of efficiency and safety of the long time using low molecular heparinoid pentosan polysulfat SP 54 at the thromophylic states during pregnancy, conditioned by circulation of the athyphosholipid antibodies (АРА).

The presence of the lupus anticoagulants (LA) combine with determination of signs of thrombophylia on the basis of exposure of markers of the intravascular

20

rolling up of blood and activating of thrombocitic link of the system of haemostas at 68,1 %, and the APA presence - at 18,8 % cases, was exposed. LA and APA at 19( 31 %) patients was determed.

Positive tests on LA and APA in combination with clinic-anamnesis information allowed to diagnose APS at 55 (100 %) patients with unmaturing.

Reliable diagnostics of the trombophyliic states was based on the exposure of direct molecular markers of trombophylia, such as TAT, PDF, D-dimer, Fl+2.

Degree of risk of reprodactive losses and trombophylia at pregnant, wich had APA, increase at the APA combination with the ekstragenytal diseases, other factors of risk of trombophylia and/or violations of reprodactive sphere.

Pathogenetic therapy by pentosan polysulphat continuous in the prophylactic mode from the beginning of the I trimester during all period of gestation and after labor period at pregnant with APS allows in absolute most cases to prevent the loss of a fetus and trombotic complications, it is considerably to reduce the amount of premature births, to avoid the delay of development of a fetus and less frequency of gestos.

*Key words: pregnancy, antyphosholipid antibodies, trombophilia, unmaturing of pregnancy, atitrombotic therapy.*

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>