

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи

**ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ  
ТА ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ  
У ЖІНОК З ТРОМБОФІЛІЯМИ**

(методичні рекомендації)

Київ – 2014

**Установа-розробник:**

Державна установа “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”  
Державний заклад “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”

**ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ ТА ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК  
З ТРОМБОФІЛІЯМИ (методичні рекомендації)**

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,  
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» – Київ. – 2014. – 32с.

**Укладачі:**

Медведь В.І., член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор	(044) 483-61-67
Дубоссарська Ю.О., д. мед. н., професор	(0562) 68-52-62
Дубоссарська З.М., д. мед. н., професор	(0562) 68-53-07
Дука Ю.М., к. мед. н., доцент	(0562) 68-52-62

**Рецензенти:**

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство та гінекологія»,  
член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор В.В. Камінський.

Голова Проблемної комісії «Акушерство та гінекологія», академік НАМН України,  
д. мед. н., професор В.М. Запорожан.

## **ЗМІСТ**

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....</b>	<b>4</b>
<b>ВСТУП .....</b>	<b>5</b>
<b>ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ ТРОМБОФІЛІЙ.....</b>	<b>6</b>
<b>ПАТОГЕНЕЗ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ПРИ ТРОМБОФІЛІЯХ.....</b>	<b>10</b>
<b>МЕТОДИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОФІЛІЙ .....</b>	<b>13</b>
<b>ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ЗІ СПАДКОВИМИ ТРОМБОФІЛІЯМИ .....</b>	<b>17</b>
<b>ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ .....</b>	<b>23</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ І ТРОМБОЕМБОЛІЙ В АКУШЕРСТВІ .....</b>	<b>25</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>27</b>
<b>ДОДАТОК .....</b>	<b>28</b>
<b>ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>29</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФС – антифосфоліпідний синдром  
АФА – антифосфоліпідні антитіла  
АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час  
ВА – вовчаковий антикоагулянт  
ВТЕ – венозний тромбоемболізм  
ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові  
ДІ – довірчий інтервал  
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота  
ЗВУР – затримка внутрішньоутробного росту плода  
КАФС – катастрофічний антифосфоліпідний синдром  
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення  
МО – міжнародні одиниці  
НДР – науково-дослідна робота  
НМГ – низькомолекулярний гепарин  
НФГ – нефракціонований гепарин  
ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти  
ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії  
F – фактор згортання крові  
F $\beta$  – фібриноген бета  
ELISA – Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, твердофазний імуноферментний аналіз  
Ig – імуноглобулін  
ITG – інтегрин  
MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1, білок хемотаксису моноцитів 1  
MTHFR – фермент метилентетрагідрофолатредуктаза  
MTR – фермент B12-залежна метіонін-синтаза  
MTTR – фермент метіонін-синтаза-редуктаза  
NO – оксид азоту  
PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену 1 типу  
VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1, молекула судинної клітинної адгезії 1

## ВСТУП

*Якщо лікар знає назву вашої хвороби,  
це ще не значить, що він знає, що це таке.*

*А. Блох*

**Актуальність проблеми.** Проблема тромботичних ускладнень у жінок в останні роки набуває все більшого значення як в загальноклінічній, так і в акушерсько-гінекологічній практиці. Тромбози глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії, поєднані поняттям «венозний тромбоемболізм» (VTE), залишаються однією з провідних причин материнської смертності в розвинених країнах (до 20 %), переважно за рахунок ТЕЛА (James A.H. та ін., 2003). Післяпологовий період є найбільш небезпечним для розвитку асоційованих з вагітністю та пологами тромбозів, ризик яких досягає в середньому 2:1000 (Стуров Н.В., 2013). Встановлено, що частота розвитку VTE в післяпологовому періоді в 3–6 разів вища у жінок після операції кесаревого розтину, ніж після вагінальних пологів (Tooher R. та ін., 2010). Ризик VTE знижується до початкового рівня через 6 тижнів після пологів.

У методичних рекомендаціях висвітлено сучасні погляди на причини виникнення, патогенез, клінічний перебіг, а насамперед – на профілактику акушерських і тромботичних ускладнень в період вагітності, пологів та у післяпологовому періоді у жінок зі спадковими і набутими тромбофіліями згідно з клінічними протоколами МОЗ України та міжнародними рекомендаціями з точки зору доказової медицини.

Методичні рекомендації підготовлені у рамках НДР Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за темою: «Наукове обґрунтування шляхів подолання акушерської агресії», номер держреєстрації 0114U002262, термін виконання 2014–2016 рр.

Методичні рекомендації призначені для лікарів акушерів-гінекологів та анестезіологів-реаніматологів і видаються в Україні вперше.

## ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ ТРОМБОФІЛІЙ

**Тромбофілія** (від грецьк. *thombos* – згусток і *philia* – схильність) – патологічний стан, який виникає на тлі порушень властивостей і складу крові та призводить до розвитку рецидивуючих тромбозів судин різної локалізації і тромбоемболій кровоносних судин, частіше – венозних, рідше – артеріальних.

Термін «тромбофілія» вперше був запропонований майже 50 років тому, в 1965 році О. Egeberg для опису дефіциту антитромбіну III у членів однієї норвезької сім'ї з рецидивуючими венозними тромбозами. Пізніше цей термін був широко впроваджений у клінічну практику і став об'єднувати спадкові (первинні), набуті, у тому числі ятрогенні, і комбіновані форми тромбофілій.

Міжнародна статистична класифікація хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям (2010 р.), включає наступні тромбофілії:

### **D 68.5** Первинна тромбофілія

Резистентність до активованого протейну С [мутація V фактору Лейден]

Дефіцит:

- антитромбіну III
- протейну С
- протейну S

Мутація гена протромбіну

**D 68.6** Інші тромбофілії, включено: антифосфоліпідний синдром, виключено: синдром ДВЗ **D 65**, гіпергомоцистеїнемію **E 72.1**

**D 68.8** Інші уточнені порушення коагуляції

**D 68.9** Неуточнені порушення коагуляції

**Спадкові тромбофілії** – це мультифакторні захворювання (зі спадковою схильністю), що розвиваються внаслідок взаємодії певних комбінацій алелів різних локусів і специфічного впливу факторів оточуючого середовища.

Генетичний поліморфізм – це співіснування в межах популяції двох або більше різних спадкових форм, які перебувають у динамічній рівновазі протягом поколінь. Йдеться про однонуклеотидні позиції в геномній ДНК (Single Nucleotide Polymorphism – SNP), для яких у деякій популяції є різні варіанти послідовностей (алелів), причому рідкісний алель зустрічається з частотою не менше 1 %. За підрахунками, у геномі людини зустрічається від 3 до 10 млн. SNP, які можуть мати різноманітні фенотипові прояви (Донніков А.Є., 2012).

Для підтвердження наявності спадкових тромбофілій проводять генетичний аналіз поліморфізмів генів, які кодують фактори та компоненти системи гемостазу і призводять до їх аномального синтезу чи порушення функціональної активності. Можливо поєднання кількох поліморфізмів різних генів системи гемостазу одночасно (мультигенна тромбофілія).

Останнім часом вивчено поширеність спадкових тромбофілій у вагітних і навіть розраховано ризик венозних тромбоемболічних ускладнень (табл. 1).

Таблиця 1

**Частота спадкових тромбофілій і ризик венозних тромбоемболічних ускладнень у вагітних в Європі** (Marik P.E., Plante L.A., 2008)

Вид тромбофілії	Частота (%)	Відносний ризик * (95 % ДІ)
<b>Мутація V фактора Лейден</b>		
гетерозиготна	2,0–7,0	8,32 (5,44 – 12,70)
гомозиготна	0,2–0,5	34,40 (9,86 – 120,05)
<b>Мутація протромбіну G20210A</b>		
гетерозиготна	2,0	6,80 (2,46 – 18,77)
гомозиготна	Рідко	26,36 (1,24 – 559,29)
<b>Дефіцит антитромбіну III</b> (<80 % активності)	<0,1–0,6	4,76 (2,15 – 10,57)
<b>Дефіцит протеїну C</b> (<75 % активності)	0,2–0,3	4,76 (2,15 – 10,57)
<b>Дефіцит протеїну S</b> (<65 % активності)	<0,1–0,1	2,19 (1,48 – 6,00)

Примітка. \* порівняно зі здоровими вагітними.

Спадкові тромбофілії виявляються у майже половини пацієнток з ВТЕ при вагітності. Особливе значення в акушерстві мають т.зв. тромбофілії високого ризику. Пацієнтки з одним епізодом ВТЕ в анамнезі, асоційованим зі спадковою або набутою тромбофілією високого ризику, відносяться до групи високого ризику повторних тромбозів.

До спадкових тромбофілій високого ризику належать:

- гомозиготна мутація V фактора (мутація Лейден);
- гомозиготна мутація II фактора протромбіну G20210A;
- поєднання гетерозиготних мутацій V і II факторів згортання крові;
- дефіцит антитромбіну III;
- дефіцит протеїну C;
- дефіцит протеїну S.

Інші генетичні мутації та поліморфізми системи гемостазу і фолатно-го циклу (у тому числі мутація гена метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR C677T) не пов'язані з клінічно значущим збільшенням ризику ВТЕ при вагітності (Robertson L., 2005), але сприяють акушерським ускладненням. Дослідження, присвячені тромбофіліям в акушерській практиці, зокрема, антифосфоліпідному синдрому (АФС), мутації V фактора Лейден, мутації протромбіну G20210A і MTHFR C677T, які проводились з початку 90-х років XX століття, показали вкрай високу їх частоту у пацієнток з типово акушерськими ускладненнями, такими як звичне невиношування вагітності, в тому числі преембріонічні втрати, тяжка прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), затримка внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода, антенатальна загибель плода та ін. (Макацарія О.Д. та ін., 2008).

**До набутих тромбофілій** відноситься, насамперед, антифосфоліпідний синдром або синдром Х'юза (Hughes syndrome). Відповідно до наказу МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями» **антифосфоліпідний синдром** – це хронічний автоімунний вазооклюзивний процес з розвитком поліорганної ішемії, а в ряді випадків – і поліорганної недостатності, внаслідок рецидивуючого тромбоутворення в дрібних внутрішньоорганних судинах на тлі циркуляції в крові вовчакового антикоагулянту та присутності антифосфоліпідних антитіл.

Класифікація антифосфоліпідного синдрому включає:

1) первинний (генетично-детермінований) або ідіопатичний або есенціальний АФС – наявність клінічних і лабораторних проявів захворювання за відсутності фонової автоімунної патології;

2) вторинний АФС – наявність клінічних і лабораторних маркерів хвороби на фоні автоімунних захворювань (системного червоного вовчака,



ревматоїдного артриту, автоімунного тиреоїдиту, тромбоцитопенічної пурпури та ін.); хронічних інфекцій, онкологічних захворювань або при використанні певних медикаментів;

3) катастрофічний АФС або синдром Ашерсона (Asherson's syndrome) – окрема клінічна форма, яка характеризується гострою поліорганною недостатністю через раптовий розвиток множинних тромбозів в мікроциркуляторному руслі різних органів на тлі високого титру циркулюючих АФА, що зазвичай імітує I фазу синдрому ДВЗ. Найчастіше в дебюті катастрофічного антифосфоліпідного синдрому (КАФС) відзначають ураження серця та легень, центральної нервової системи, органів шлунково-кишкового тракту і нирок. Тромбози крупних вен або артерій розвиваються рідше. Небезпека розвитку КАФС вища у жінок з патологією вагітності під час інфекційних захворювань, травм, у тому числі і після хірургічних втручань. Летальність при КАФС досягає 50 % (Козловська Н.Л. та ін., 2010).

Стан набуті тромбофілії має місце у хворих зі штучними механічними клапанами серця, що також обумовлює істотні проблеми під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді.

**Ятрогенні тромбофілії** пов'язані з прийомом певних медикаментів, зокрема нефракціонованого гепарину (гепарин-індукована тромбоцитопенія II типу і тромбоз), комбінованих оральних контрацептивів, замісної гормональної терапії, хіміотерапії.

Можливо поєднання спадкових форм тромбофілії та антифосфоліпідного синдрому, що називають **комбінованими тромбофіліями**, у цьому випадку ризик тромбозів значно зростає.

## ПАТОГЕНЕЗ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ ПРИ ТРОМБОФІЛІЯХ

Тромбофілії можуть виникати на всіх стадіях процесу згортання крові, який є результатом складної взаємодії формених елементів крові, факторів згортання крові та ендотелію, котрий має як антикоагулянтні, так і прокоагулянтні властивості. Всі класичні компоненти тріади Вірхова присутні навіть при неускладненому перебігу вагітності і пологів. Відбуваються зміни венозного кровообігу в судинах нижніх кінцівок, при цьому швидкість кровоплину знижується практично на 50 % у III триместрі вагітності.

Крім того, для фізіологічного перебігу вагітності характерна адаптація системи гемостазу до появи нового матково-плацентарного кола кровообігу і майбутньої крововтрати в пологах, що забезпечується змінами усіх ланок системи гемостазу, і в остаточному підсумку проявляється схильністю до гіперкоагуляції. Зокрема, впродовж вагітності підвищуються вміст і коагуляційна активність багатьох прокоагулянтних чинників, включаючи фактори XII, X, IX, VIII, V, VII, фактор Віллебранда і фібриноген. Разом з тим, відбувається поступове зниження антикоагулянтного потенціалу крові: зменшується концентрація протеїну S, збільшується резистентність до активованого протеїну C, знижується фібринолітична активність крові.

Серед мутацій і поліморфізмів деяких генів у системі згортання крові, класичним прикладом є Лейденська мутація, яка пов'язана з процесом стабілізації згортка крові. Зміна порядку амінокислот у V факторі згортання крові призводить до того, що змінений V фактор не «розпізнається» активованим протеїном C, і відтак, стабілізація згортка стає менш ефективною. Створюється резистентність до дії активованого протеїну C, що призводить до зростання ризику виникнення тромбозів і пізньої втрати плода. Проте для I триместру вагітності Лейденська мутація є протективним чинником, який підвищує фертильність.

При поліморфізмі гена протромбіну концентрація останнього в плазмі крові носіїв алейя G20210A може бути підвищена на 30 % за рахунок більш стабільної мутантної матричної РНК. Це може призводити до втрати плода, переважно у I триместрі, і до венозних тромбозів.

Наявність алеля G-455A гена фібриногену бета (FG $\beta$ ) призводить до підвищення рівня фібриногену в крові на 10–30 %, що також може мати наслідком втрату плода. Проте, під час фізіологічної вагітності закономірно спостерігається помірна гіперфібриногенемія (до  $5,3 \pm 1,5$  г/л в III триместрі, Вереїна Н.К. та ін., 2012), що необхідно враховувати, проводячи диференціальну діагностику.

За наявності поліморфізму гена інгібітору активатора плазминогену-1 (PAI-1) – 675 5G>4G відбувається втрата одного нуклеотиду в даній позиції. Через підвищену експресію гена підвищується рівень PAI-1, що знижує активність тромболітичної системи та суттєво підвищує частоту ретрохоріальних і ретроамніотичних гематом, крім того ризик тромбоутворення зростає у 1,7 рази.

При поліморфізмах генів тромбоцитарних рецепторів до колагену (ITGA2) та фібриногену (ITGB3) виникає ризик гіперагрегації тромбоцитів і втрати плода на ранніх термінах вагітності, знижується ефективність терапії асприном.

Гіпергомоцистеїнемія може бути пов'язана з набутими причинами (нераціональне харчування, куріння, тривалий прийом ліків з антифолієвою дією та ін.) або спадковими порушеннями ферментів фолатного циклу. Фолатний цикл являє собою каскадний процес, контрольований ферментами, ключовим етапом в якому є синтез метіоніну з гомоцистеїну. Це досягається в процесі перетворення фолатів: відновлення 5,10-метилентетрагідрофолата до 5-метилтетрагідрофолата, що несе метильну групу, яка необхідна для перетворення гомоцистеїну в метіонін. Відновлення фолатів відбувається за участю ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Метильна група переноситься на вітамін B<sub>12</sub>, який потім віддає її гомоцистеїну, утворюючи метіонін за допомогою ферменту метіонін-синтази (MTR). Проте в деяких випадках B<sub>12</sub> може окислюватися, що веде до пригнічення метіонін-синтази. Для підтримки активності ферменту необхідно відновне метилірування за допомогою ферменту метіонін-синтаза-редуктази (MTRR). Порушення фолатного циклу призводять до накопичення гомоцистеїну в клітинах і підвищення загального рівня гомоцистеїну в плазмі. Гомоцистеїн сприяє системній ендотеліальній дисфункції і гіперкоагуляції, має виражену атерогенну, тератогенну і канцерогенну дію. Як наслідок – підвищений ризик вроджених вад розвитку плода (дефекти нервової трубки, вади серця) та ускладнень вагітності (пreekлампсія, ПВНПП).

В патогенезі репродуктивних втрат і інших ускладнень вагітності при АФС (рис. 1) активно вивчаються не тільки тромботичні механізми, але і нетромботичні ефекти антифосфоліпідних антитіл (АФА).

Тромботичні процеси – це широко поширений тромбоз, плацентарний інфаркт, порушення анексинового бар'єру, резистентність до активованого протеїну С. До нетромботичних ефектів АФА відносяться пошкодження клітин, індукція апоптозу, пригнічення проліферації, супресія хоріонічного гонадотропіну, перешкодження інвазії трофобласта і дефекти диференціації ендометрію (Біцадзе В.О. та ін., 2012).

Отже патогенетичні механізми та клінічні прояви акушерських ускладнень у жінок зі спадковими тромбофіліями і антифосфоліпідним синдромом досить різноманітні, залежать від виду тромбофілії та терміну вагітності (рис. 1).



**Рис. 1. Ефекти тромбофілії у різні терміни вагітності**  
(Макацарія О.Д., Біцадзе В.О., 2008)

## МЕТОДИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОФІЛІЙ

Наявність тромбофілії, навіть у поєднанні з гіперкоагуляцією при вагітності, не обов'язково призводить до тромбозів та ускладнень гестації. Тому рутинна діагностика спадкових тромбофілій у всіх жінок на етапі передгравідарної підготовки або під час вагітності є недоцільною.

Проте, необхідно визначати серед пацієнток **групу ризику**:

- з ускладненим особистим і сімейним анамнезом (ТЕЛА, тромбоемболії іншої локалізації, інсульти, інфаркти у віці до 50 років або діагностована спадкова тромбофілія у близьких родичів; тромбози, особливо незвичайної локалізації, наприклад мезентеріальних, церебральних вен, синдром Бадда-Кіарі; тромбози на тлі прийому комбінованих оральних контрацептивів або замісної гормонотерапії);
- зі звичним невиношуванням вагітності, після виключення інших причин (відповідно до наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»);
- із тяжкою та/або ранньою прееклампсією;
- з ПВНРП (відповідно до наказу МОЗ України № 205 від 24.03.2014 р. «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676»).

Таким жінкам рекомендують **обстеження системи гемостазу** з урахуванням нормативів показників відповідно терміну вагітності: визначення кількості й агрегаційної здатності тромбоцитів, тромбоеластограма, коагулограма (протромбіновий час, МНВ, АЧТЧ, вміст фібриногену, розчинні комплекси мономерів фібрину), маркер активації внутрішньосудинного згортання крові – D-димер. Після обстеження слід провести консультацію гематолога – фахівця з гемостазіології. При виявленій тромбофілії протягом вагітності проводиться динамічний контроль показників системи гемостазу.

В Україні у сертифікованих лабораторіях проводиться обстеження на **спадкові тромбофілії** методом ПЛР в режимі реального часу за допомогою спеціальних тест-систем. Дослідженню доступні вісім т.зв. генів тромбофілії, що включають мутації і поліморфізми I, II, V, VII, XIII факторів згортання крові, інгібітору активатора плазминогену-1 (PAI-1), тромбоцитарних рецепторів до колагену (ITGA2) і до фібриногену (ITGB3).

Для виключення **гіпергомоцистеїнемії** проводять визначення рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Концентрація гомоцистеїну знижується на 50 % від початкового рівня між I та II триместрами вагітності, протягом II–III триместрів концентрація гомоцистеїну залишається незмінною і повертається до початкового рівня на 2–4 добу післяпологового періоду. Гіпергомоцистеїнемія може розвинутися внаслідок наявності генетичних поліморфізмів трьох основних ферментів фолатного циклу: метилентетрагідрофолатредуктази – два поліморфізми C677T і A1298C;  $V_{12}$  – залежної метіонін-синтази MTR A2756G та метіонін-синтаза-редуктази MTR A66G, які також визначаються методом ПЛР в режимі реального часу.

На 12 генетичних варіантів поліморфізму генів тромбофілії методом ПЛР нами були обстежені 174 жінки (середній вік –  $30,7 \pm 0,4$  років) із загрозою переривання вагітності, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плода та патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром Дніпропетровської обласної ради», який є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Основну групу склали 119 (68,4 %) вагітних з надмірною вагою (середній індекс маси тіла –  $30,5 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup> (95 % ДІ: 29,9–31,1)), а групу порівняння – 55 (31,6 %) вагітних із нормальним індексом маси тіла. Звертав увагу на себе, той факт, що 68 (57,1 %) пацієнток основної групи та 35 (63,6 %) жінок групи порівняння в анамнезі мали завмерлі вагітності до 12 тижнів ( $p=0,418$  за  $\chi^2$ ). Втрати вагітності після 12 тижнів мали 12 (10,1 %) та 2 (3,6 %) вагітних обох груп відповідно ( $p=0,146$  за  $\chi^2$ ).

Для зручності розрахунків кожен генотип кодували цифрами 0,1,2 відповідно: «нейтральний» гомозиготний алель (0), гетерозиготний поліморфізм (1) та гомозиготний поліморфізм (2). Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Аналіз частоти визначених поліморфізмів генів тромбофілії у вагітних виявив статистично значущий взаємозв'язок між наявністю надмірної ваги та мутацією F5 ( $r=0,20$ ;  $p=0,008$ ), поліморфізмами F7 ( $r=0,16$ ;  $p=0,037$ ), гена PAI-1 ( $r=0,18$ ;  $p=0,020$ ) і гена MTR ( $r= -0,16$ ;  $p=0,035$ ). Зокрема, гетерозиготні мутація F5 і поліморфізми F7 у жінок основної групи

Таблиця 2

## Характеристика мутацій і поліморфізмів генів тромбофілії у вагітних

Поліморфізм	Результат	Основна група n=119	Група порівняння n=55	r (p)
	1	2	3	4
F2: 20210 G>A	0	113 (95,0%)	55 (100%)	0,13 (p=0,091)
	1	6 (5,0%)	–	
	2	–	–	
F5: 1691 G>A	0	94 (79,0%)**	52 (94,5%)	0,20 (p=0,008)
	1	18 (15,1%)	3 (5,5%)	
	2	7 (5,9%)	–	
F7: 10976 G>A	0	75 (63,0%)*	44 (80,0%)	0,16 (p=0,037)
	1	41 (34,5%)*	10 (18,2%)	
	2	3 (2,5%)	1 (1,8%)	
F13A1: 9 G>T	0	58 (48,7%)	33 (60,0%)	0,09 (p=0,224)
	1	53 (44,6%)	18 (32,7%)	
	2	8 (6,7%)	4 (7,3%)	
FGB: –455 G>A	0	45 (37,8%)	27 (49,1%)	0,14 (p=0,069)
	1	53 (44,5%)	24 (43,6%)	
	2	21 (17,7%)	4 (7,3%)	
PAI-1: – 675 5G>4G	0	18 (15,1%)	15 (27,3%)	0,18 (p=0,020)
	1	53 (44,6%)	27 (49,1%)	
	2	48 (40,3%)*	13 (23,6%)	
ITGA2: 807 C>T	0	53 (44,5%)	20 (36,4%)	–0,11 (p=0,154)
	1	53 (44,5%)	24 (43,6%)	
	2	13 (11,0%)	11 (20,0%)	
ITGB3: 1565 T>C	0	76 (63,9%)	37 (67,3%)	0,04 (p=0,591)
	1	40 (33,6%)	18 (32,7%)	
	2	3 (2,5%)	–	
MTHFR: 677 C>T	0	43 (36,1%)	21 (38,2%)	–0,02 (p=0,762)
	1	67 (56,3%)	26 (47,3%)	
	2	9 (7,6%)	8 (14,5%)	
MTHFR: 1298 A>C	0	54 (45,4%)	33 (60,0%)	0,13 (p=0,083)
	1	53 (44,5%)	18 (32,7%)	
	2	12 (10,1%)	4 (7,3%)	
MTR: 2756 A>G	0	84 (70,6%)	31 (56,4%)	–0,16 (p=0,035)
	1	31 (26,0%)*	24 (43,6%)	
	2	4 (3,4%)	–	
MTRR: 66 A>G	0	31 (26,1%)	9 (16,4%)	–0,06 (p=0,451)
	1	53 (44,5%)	30 (54,5%)	
	2	35 (29,4%)	16 (29,1%)	

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  між групами за  $\chi^2$ ;

r – коефіцієнт кореляції Спірмена (p – рівень значущості коефіцієнта кореляції).

виявлені в 15,1 % і 34,5 % випадків відповідно, в той час як у жінок із нормальною вагою таких випадків було 5,5 % і 18,2 % відповідно ( $p=0,009$  і  $p=0,025$  за  $\chi^2$ ). Гомозиготні поліморфізми гена PAI-1 у вагітних з надмірною вагою відзначались в 1,7 рази частіше, ніж у групі порівняння (40,3 % проти 23,6 %;  $p=0,032$ ). Гетерозиготна мутація гена MTR, навпаки, була більш характерною для жінок групи порівняння – 43,6 % проти 26 % в основній групі ( $p=0,020$ ).

Діагностику **антифосфоліпідного синдрому** проводять за критеріями, регламентованими XI Міжнародним конгресом з АФС у м. Сідней, Австралія (2006 р.) на підставі наявності одного клінічного критерію в поєднанні з одним лабораторним критерієм. Клінічними критеріями АФС є:

1) судинний тромбоз артерій і/або вен і/або капілярів будь-якої локалізації в тканині або в окремих органах, підтверджений спеціальними дослідженнями (доплер або морфологічно, причому, при гістологічному підтвердженні тромбозу не повинно бути виражених запальних змін в судинній стінці), виключення – поверхневий венозний тромбоз;

2) патологія вагітності:

- внутрішньоутробна загибель морфологічно нормального плода після повних 10 тижнів вагітності,
- передчасні пологи морфологічно нормальним новонародженим до 34 тижнів вагітності у зв'язку з вираженою плацентарною дисфункцією або прееклампсією тяжкого ступеня або еклампсією,
- три чи більше послідовних мимовільних аборти в терміні до 10 тижнів вагітності за відсутності гормональних порушень і анатомічних дефектів матки у жінки або хромосомних аномалій у матері та батька дитини.

Лабораторним критерієм може бути будь-який з трьох показників, визначений двічі з інтервалом не менше 12 тижнів і не більше 5 років після клінічних проявів АФС: 1) вовчаковий антикоагулянт; 2) антитіла до кардіоліпіну ізотипів Ig G або Ig M в концентраціях вище 40 GPL/мл або 40 MPL/мл або вище 99 процентіля від норми, визначені методом ELISA;

3) антитіла до  $\beta_2$ -глікопротеїну-I ізотипів Ig G або Ig M в концентраціях вище 99 процентіля від норми, визначені методом ELISA.

В залежності від лабораторних критеріїв хворих на АФС поділяють на 4 категорії: I – наявність більше одного лабораторного критерію (у будь-якій комбінації); IIa – виявлено тільки ВА; IIb – виявлено тільки антитіла до кардіоліпіну; IIc – виявлено тільки антитіла до  $\beta_2$ -лікопротеїну-I.



## ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ЗІ СПАДКОВИМИ ТРОМБОФІЛІЯМИ

Тактика ведення вагітних зі спадковими тромбофіліями дотепер залишається дискусійним питанням. Препарати, які застосовуються під час вагітності, повинні бути не тільки ефективними, але й безпечними для матері і плода. При спадкових тромбофіліях профілактика повторних тромбоемболічних і акушерських ускладнень можлива за умови раннього, передгравідарного початку (не менше ніж за 3 місяці до зачаття) патогенетичної профілактики, у якій базовими є антикоагулянтні препарати, зокрема низькомолекулярні гепарини, а також диференційованого підходу до ведення вагітності залежно від форми тромбофілії (табл. 3).

**Антикоагулянтна терапія.** Основним патогенетичним профілактичним заходом у жінок з тромбофіліями високого ризику тромбозів є застосування антикоагулянтних препаратів. Непрямі (оральні) антикоагулянти під час вагітності протипоказані через тератогенний та ембріотоксичний ефекти, проте виключення складають вагітні з механічними протезами клапанів серця, яким ці засоби (зокрема варфарин) рекомендують з 13-го до 37-го тижня. Препаратами вибору є низькомолекулярні гепарини (НМГ), котрі не проникають через плаценту, забезпечують мінімальний ризик кровотеч, гепарин-індукованої тромбоцитопенії та остеопорозу. НМГ є ефективними і безпечними препаратами для профілактики ВТЕ у вагітних та породіль. Ефективність НМГ пов'язана із впливом на систему згортання крові, протизапальними і ендотеліопротективними властивостями, із здатністю пригнічувати активність системи комплементу, що забезпечує нормальний перебіг процесів імплантації і плацентації, тобто періодів, які визначають подальший перебіг вагітності і ризик пізніх акушерських ускладнень.

НМГ меншою мірою, ніж нефракціонований гепарин, зв'язуються з тромбоцитами і тромбоцитарним фактором IV, тому ризик розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії нижче, і призначення НМГ у профілактичних дозах не вимагає контролю рівня тромбоцитів. НМГ практично не активують остеокласти, тому ризик розвитку остеопорозу і переломів кісток при їх застосуванні також дуже низький, не більше 0,04 %. Відповідно до міжнародних рекомендацій не треба проводити щотиж-

невий контроль рівня анти-Ха фактора у вагітних, які отримують низько-молекулярні гепарини в профілактичних дозах. Можлива корекція дози НМГ з урахуванням ваги пацієнтки. Тривалість терапії НМГ при вагітності залежить від виявленої тромбофілії і клінічних проявів акушерських та тромботичних ускладнень.

Таблиця 3

**Профілактика тромботичних та акушерських ускладнень у пацієток зі спадковими тромбофіліями**

Препарати	Перед-гравідарна підготовка	I триместр вагітності	II–III триместри вагітності
При високому ризику тромбозів і підвищених маркерах тромбофілії – НМГ* або НФГ* у середніх профілактичних дозах підшкірно	+	+	+
При гіпергомоцистеїнемії – фолієва кислота 400 мкг – 5 мг на добу, вітаміни групи В (В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> ), омега-3 ПНЖК 1 г на добу, L- аргінін	+	+	+
При підтверженому дефіциті прогестерону – мікронізований прогестерон 200–600 мг на добу вагінально або перорально	+	+	+ до 36 тижнів вагітності
Для профілактики прееклампсії – аспірин щовечора 75 мг з 12 тижнів вагітності до пологів та препарати кальцію по 1 г на добу з 16 тижнів вагітності до пологів	–	–	+ за наявності факторів ризику
При відшаруванні хоріону – транексамова кислота	–	+	–

Примітка. \* – Необхідна своєчасна відміна антикоагулянтів перед пологорозрішенням для попередження акушерських кровотеч.

Останнім часом з'явилися дослідження, що продемонстрували ефективність і безпеку застосування НМГ другого покоління – беміпарину натрію при акушерській патології (Медведь В.І. та ін., 2011; Cruz M. та ін., 2011; Gonzalez J.M., 2012). У нашій клінічній практиці також використо-

вується беміпарин натрію, який з усіх використовуваних сьогодні НМГ відрізняється найменшою молекулярною масою (3600 Да) і найвищим співвідношенням анти-Ха фактора / анти-IIa фактора (8:1), що пояснює високу антикоагулянтну ефективність і низький ризик розвитку кровотеч (табл. 4).

Таблиця 4

**Основні характеристики низькомолекулярних гепаринів, зареєстрованих в Україні**

Препарат	Середня молекулярна маса, Да	Період напів-виведення, години	Співвідношення анти Ха/ анти IIa	Середня профілактична доза (анти Ха)	Генерація НМГ
Беміпарин	3600	5,2–5,4	8:1	2500 МО (0,2 мл)	II
Надропарин	4300	3,7	2,5–4,3:1	2 850 МО (0,3 мл)	I
Еноксапарин	4500	4,0–4,4	3,3–5,3:1	2000 МО (0,2 мл)	I
Дальтепарин	6000	2,3–2,8	1,9–3,2:1	2500 МО (0,2 мл)	I

Максимальна анти-Ха активність спостерігається в середньому через 2–3 години після введення препарату, період напіввиведення беміпарину становить більше 5 годин, що забезпечує меншу кратність введення препарату, ніж НФГ. Біодоступність беміпарину, як і у решти НМГ, дуже висока, і після підшкірного введення досягає 96 %. Для профілактики ВТЕ при вагітності та у післяпологовому періоді беміпарин натрію використовується зазвичай в середній профілактичній дозі по 2500 МО (0,2 мл) підшкірно 1 раз на добу. Якщо маса тіла пацієнтки більше 90 кг, дозу збільшують до 3500 МО (0,2 мл). Побічних реакцій при застосуванні беміпарину, як правило, не спостерігається.

Необхідно пам'ятати, що НФГ або НМГ протипоказані при наявності факторів ризику кровотечі під час вагітності, пологів або післяпологового періоду (RCOG Green-top Guideline No.37a):

1. Допологові або післяпологові кровотечі.
2. Високий ризик масивної акушерської кровотечі (наприклад, при передлежанні плаценти).
3. Гемофілія або інші діагностовані порушення згортання крові (наприклад, хвороба фон Віллебранда або набута коагулопатія).

4. Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менше  $75 \times 10^9/\text{л}$ ).
5. Гострий інсульт (ішемічний або геморагічний) протягом попередніх 4-х тижнів.
6. Ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл / хв. /  $1,73 \text{ м}^2$ ).
7. Печінкова недостатність (протромбіновий час вище норми або наявне варикозне розширення вен стравоходу).
8. Неконтрольована артеріальна гіпертензія (систолический артеріальний тиск вище 200 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск вище 120 мм рт. ст.).

**Кофакторна вітамінотерапія.** Відповідно до наказів МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та № 624 від 03.11.2008 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» всім жінкам рекомендується щоденний прийом 400 мкг фолієвої кислоти за 3 місяці до настання вагітності та в ранні її терміни (до 12 тижнів) для профілактики вад розвитку центральної нервової системи плода. Якщо в анамнезі жінки відмічались випадки народження плодів або дітей з вродженими дефектами нервової трубки, добова доза фолієвої кислоти складає 800 мкг. У пацієнок з гіпергомоцистеїнемією доза фолієвої кислоти підбирається індивідуально залежно від фолатного статусу (рівень фолатів в еритроцитах) і може становити до 5 мг на добу протягом всієї вагітності, крім того одночасно призначається комплекс вітамінів групи В ( $B_6, B_{12}$ ).

При гіпергомоцистеїнемії та невиношуванні вагітності у комплексному лікуванні широко використовують також L-аргінін – умовно незамінну амінокислоту, яка є субстратом для NO-синтази – ключового ферменту синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах. L-аргінін активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи таким чином розвитку судинних стенозів, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції міоцитів судинної стінки. L-аргінін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Таким чином, L-аргінін виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу,

цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення. При вагітності застосовують курсове лікування: спочатку внутрішньовенне, крапельне введення L-аргініну гідрохлориду по 100 мл на добу впродовж 7 днів, а надалі – пероральним шляхом L-аргініну аспартат по 5 мл 4 рази на добу впродовж 14 днів.

**Корекція дефіциту прогестерону.** Вторинний дефіцит прогестерону при спадкових тромбофіліях і АФС відіграє важливу роль у патогенезі невиношування вагітності. Прогестерон виконує важливу функцію в забезпеченні фізіологічної імунної відповіді на ранніх термінах вагітності, взаємодіє з рецепторами децидуальної тканини, забезпечує захисні ефекти і імуномодулюючі властивості трофобласта, який здатний активно протистояти абортотенній Т- і В-клітинній материнській імунній відповіді. Найбільш безпечним методом корекції лютеїнової недостатності, особливо при вагітності, є використання препаратів натурального мікронізованого прогестерону. Основними перевагами цього препарату є його хімічна формула та метаболізм в організмі жінки, які абсолютно ідентичні ендогенному прогестерону. Мікронізований прогестерон має гестагенний, імуномодулюючий, токолітичний і нейропротекторний ефекти, які необхідні для фізіологічного перебігу вагітності. Призначення на етапі передгравідарної підготовки мікронізованого прогестерону по 200 мг на добу вагінально або перорально від 17-го до 26-го дня менструального циклу дозволяє досягти синхронної трансформації ендометрія, що важливо для успішної імплантації ембріону і формування плаценти. При загрозі викидня вагінальна доза мікронізованого прогестерону складає 200–400 мг на добу. Таргетна дія є значною перевагою, тому що вагінальний шлях введення забезпечує краще проникнення гормону в ендометрій завдяки прямому транспортуванню (ефект першого проходження через матку) та стабільний рівень прогестерону у крові. При лікуванні загрозованих передчасних пологів мікронізований прогестерон приймають перорально по 400 мг через кожні 6–8 годин до зникнення симптомів. Механізм дії прогестерону при запобіганні передчасним пологам полягає в перешкоджанні утворенню щільних контактів у міометрії, які необхідні для запуску координованої скоротливої діяльності м'язів матки, а також у блокуванні рецепторів до окситоцину і простагландинів. Після зникнення симптомів дозу поступово знижують до підтримуючої (наприклад, 200 мг 3 рази на добу). У цій дозі препарат можна застосовувати до 36 тижнів вагітності.

**Профілактика прееклампсії.** Відповідно до Європейських рекомендацій 2013 року, у вагітних групи високого ризику слід проводити профілактику прееклампсії: аспірин 75–100 мг на добу з 12 тижнів вагітності до пологів, а також препарати кальцію по 1 г на добу (в перерахунку на кальцій-елемент) від 16 тижнів вагітності до пологів.

До факторів ризику прееклампсії відносять: автоімунні захворювання (антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак та ін.); гіпертензивні розлади при попередніх вагітностях; хронічну артеріальну гіпертензію; хронічні захворювання нирок; цукровий діабет; збільшений індекс маси тіла; прееклампсію у матері вагітної.

Аспірин протипоказаний при гіперчутливості до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату; при бронхіальній астмі, яка спричинена застосуванням саліцилатів або речовин з подібною дією в анамнезі; при гострих печинних виразках.

## ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

Згідно з наказом МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. схема комбінованої терапії антифосфоліпідного синдрому при вагітності включає:

1) аспірин щовечора по 75 мг на добу. Прийом аспірину починають, щойно тест на вагітність стає позитивним, і продовжують до пологів. Застосування малих доз аспірину сприяє потенціюванню дії гепарину, запобігає розвитку гіперкоагуляції. В рандомізованому дослідженні у вагітних з АФС було показано, що призначення низьких доз аспірину (50–150 мг на добу), навіть у І триместрі, є безпечним (Шабанова Н.А. и др., 2010). За даними іншого рандомізованого контрольованого дослідження (Kutteh W.H., Hinote C.D., 2014) ефект від застосування аспірину разом з нефракціонованим гепарином у вагітних з АФС був значно вищий, ніж при монотерапії аспірином (80 % і 44 % живих новонароджених відповідно).

2) підшкірне введення нефракціонованого гепарину по 5000 ОД кожні 12 годин або низькомолекулярного гепарину в середній профілактичній дозі (наприклад, беміпарин 2500 МО) 1 раз на добу. Застосування гепарину починають відразу після реєстрації за допомогою ультразвукового дослідження серцевої діяльності ембріона, і припиняють в 34 тижні вагітності. Якщо при попередніх вагітностях мали місце тромбози або ТЕЛА, терапію можна продовжувати до пологів і в післяпологовому періоді.

При застосуванні НФГ проводять контроль рівня АЧТЧ; а також тромбоцитів щотижня впродовж перших трьох тижнів, потім кожні 4–6 тижнів (табл. 5).

Таблиця 5

### Лабораторні маркери ефективності та безпеки антикоагулянтної терапії

Показник	Значення
АЧТЧ	Оцінка ефективності застосування НФГ
Кількість тромбоцитів	Контроль розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії
Анти-Ха активність	Оцінка ефективності застосування НМГ у середніх і терапевтичних дозах
МНВ	Оцінка ефективності терапії непрямыми антикоагулянтами – антагоністами вітаміну К
D-димер	Маркер гострого тромбозу

Необхідно пам'ятати, що застосування антиагрегантної і антикоагулянтної терапії необхідно своєчасно припинити у жінок, які мають значний ризик акушерської кровотечі. Аспірин при антифосфоліпідному синдромі та комбінованій тромбофілії скасовують за 7–10 днів до терміну передбачуваних пологів, а НМГ останній раз вводять за 24 години до розродження і продовжують за відсутності кровотечі через 12 годин після пологів або після операції кесаревого розтину відповідно.

Антитромботична профілактика в післяпологовому періоді, що включає ранню активізацію породіль, механічні методи (компресійний трикотаж) і НМГ, проводиться відповідно до наказу МОЗ України № 329 від 15.06.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології».

Застосування кортикостероїдів у жінок зі звичним невиношуванням вагітності і АФС не збільшує частоту живородіння і може супроводжуватися збільшенням материнської і неонатальної захворюваності [A]. Проте, у разі вторинного АФС кортикостероїди можуть призначатися протягом вагітності ревматологами для терапії основного захворювання – системного червоного вовчаку або інших системних захворювань сполучної тканини.

Останнім часом проводяться дослідження ефективності лікування АФС у вагітних з системним червоним вовчаком за допомогою гідроксихлорохіну, однак цей препарат має тератогенну дію і в період вагітності протипоказаний.



## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ І ТРОМБОЕМБОЛІЙ В АКУШЕРСТВІ**

Згідно з останнім керівництвом по антитромботичній терапії і профілактиці тромбозів 9 перегляду, Американської колегії торакальних лікарів (ACCP, 2012), при вагітності та в післяпологовому періоді для профілактики ВТЕ перевагу слід віддавати низькомолекулярним гепаринам, а не нефракціонованому гепарину [1B]. У розділі “Венозна тромбоемболія, тромбофілія, антитромботична терапія та вагітність” (ACCP, 2012) наведено такі рекомендації:

1. Усім жінкам з ВТЕ в анамнезі доцільно проводити тромбопрофілактику в післяпологовому періоді протягом 6 тижнів з використанням профілактичних або середніх доз НМГ або за допомогою антагоністів вітаміну К. В останньому випадку контролювати слід міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), підтримуючи його в межах 2,0–3,0 [2B].

2. Жінкам із середнім або високим ризиком повторних ВТЕ (в тому числі поодинокі чи множинні ВТЕ неакушерської етіології або естроген-індуковані ВТЕ без подальшого прийому препаратів для тромбопрофілактики в анамнезі) референтним є призначення профілактичних або середніх доз НМГ в допологовому періоді, ніж рутинне спостереження [2C].

3. Вагітним жінкам з негативним щодо ВТЕ анамнезом, але з гомозиготним генотипом мутації V фактора Лейден або гена протромбіну G20210A і обтяженим сімейним анамнезом ВТЕ, доцільним є призначення профілактичних або середніх доз НМГ в допологовому періоді з наступним продовженням профілактичної терапії в післяпологовому періоді протягом 6 тижнів; в післяпологовому періоді як альтернатива НМГ можуть бути використані непрямі антикоагулянти під контролем МНВ, яке слід підтримувати в межах 2,0–3,0 [2B].

4. Вагітним жінкам з необтяженим щодо ВТЕ анамнезом, вагітним з іншими видами тромбофілій і обтяженим сімейним анамнезом ВТЕ, ймовірно, доцільно допологове спостереження і післяпологове призначення профілактичних або середніх доз НМГ, або у жінок без дефіциту протеїнів С або S – непрямих антикоагулянтів під контролем МНВ в межах 2,0–3,0 [2C].

5. Вагітним жінкам без особистого і сімейного анамнезу ВТЕ, але із гомозиготним генотипом по мутації V фактора Лейден або гена протромбіну G20210A, доцільне допологове спостереження і в післяпологовому періоді протягом 6 тижнів призначення профілактичних або середніх доз НМГ або непрямих антикоагулянтів під контролем МНВ в межах 2,0–3,0 [2B].

6. Вагітним жінкам з іншими тромбофіліями, без особистого і сімейного анамнезу ВТЕ, рекомендовано допологове і післяпологове спостереження, а не фармакологічна профілактика [2C].

7. Для жінок зі звичним невиношуванням на ранніх термінах вагітності (три і більше мимовільних викиднів до 10 тижнів вагітності), рекомендується скринінг на антифосфоліпідні антитіла [1B].

8. Для жінок з ускладненнями вагітності в анамнезі, пропонується не проводити рутинний скринінг на спадкові тромбофілії [2C].

9. Для жінок, які мають клінічні і лабораторні критерії АФС (тобто вірогідно встановлений діагноз цього виду тромбофілії) рекомендується допологове призначення профілактичних або середніх доз НФГ чи профілактичних доз НМГ в поєднанні з низькими дозами аспірину по 75–100 мг 1 раз на добу [1B].

10. Для жінок зі спадковою тромбофілією і ускладненнями вагітності в анамнезі, пропонується не використовувати рутинну антитромботичну профілактику [2C].

## ВИСНОВКИ

Вагітність є станом, який можна назвати своєрідним «іспитом» на наявність спадкової (генетичної) або набутої тромбофілії, оскільки вона супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і сприяє реалізації прихованої тромбофілії не тільки у формі тромбозів і тромбоемболій, а й акушерських ускладнень.

Жінкам зі звичним невиношуванням вагітності, з обтяженим тромбоцичним особистим та сімейним анамнезом рекомендовано обстеження на антифосфоліпідний синдром і спадковій тромбофілії на етапі планування вагітності.

Тактика ведення вагітних зі спадковими тромбофіліями дотепер залишається дискусійним питанням. Профілактичне патогенетичне лікування антикоагулянтами при вагітності потрібно призначати після індивідуальної оцінки ризику сумісно з лікарем гематологом з урахуванням виду спадкової тромбофілії.

При антифосфоліпідному синдромі необхідно застосовувати комбінацію антиагрегантної і антикоагулянтної терапії з ранніх термінів вагітності і до пологів.

Застосування викладених вище сучасних методів діагностики і адекватної тактики ведення пацієток з тромбофіліями, заснованих на принципах доказової медицини, дозволяє:

- зменшити ризик ВТЕ у 4,9 рази;
- знизити летальність у разі виникнення ВТЕ у 15 разів;
- пролонгувати вагітність у жінок з тромбофіліями до терміну життєздатності плода у 89 % випадків;
- підвищити частоту народження доношених дітей у таких хворих до 72 %;
- попередити самовільні викидні у 24 % жінок зі звичним невиношуванням;
- уникнути зайвих невинуваних втручань у 90 % випадків.

За результатами виконання НДР Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за темою: «Наукове обґрунтування шляхів подолання акушерської агресії», опубліковано 2 патенти України (2014 р.) щодо корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, та щодо лікування та профілактики тромбофілії, переважно під час гестації та після пологів.

**Деякі показники системи гемостазу у жінок в динаміці вагітності**  
(Abbassi-Ghanavati M. та ін., 2009)

Показник	Одиниці	Невагітні жінки	I триместр вагітності	II триместр вагітності	III триместр вагітності
Фібриноген	г / л	2,3 – 5	2,4 – 5,1	2,9 – 5,4	3,7 – 6,2
АЧТВ	с	26,3 – 39,4	24,3 – 38,9	24,2 – 38,1	24,7 – 35,0
Протромбіновий час	с	12,7 – 15,4	9,7 – 13,5	9,5 – 13,4	9,6 – 12,9
D-дімер	мкг / мл	<0,5	0,05 – 0,95	0,32 – 1,29	0,13 – 1,7
	мкг / л нг / мл	<500	50 – 950	320 – 1290	130 – 1700
Активність антитромбіну III	%	70 – 130	89 – 114	88 – 112	82 – 116
Активність протеїну С	%	70 – 130	78 – 121	83 – 133	67 – 135
Активність протеїну S	%	65 – 140	57 – 95	42 – 68	16 – 42

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика (Міждисциплінарні клінічні рекомендації). – Київ, 2011. – 112 с.
2. Горovenko Н.Г. Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике (обзор клинических протоколов и рекомендаций) / Н.Г. Горovenko, З.И. Россоха, С.П. Кирьяченко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 6 (70). – С.5–9.
3. Донніков А.Є. Генетично зумовлені тромбофілії. Досвід застосування генетичних досліджень в умовах акушерського стаціонару III рівня надання медичної допомоги/ А.Є. Донніков // Жіночий лікар. – 2012. – № 6 (44). – С. 16–21.
4. Дубоссарская З.М. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III, № 2 (8). – С. 84–88.
5. Дубоссарська З.М. Досвід ведення вагітності у жінок з невиношуванням вагітності в умовах тромбофілії / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Здоровье женщины. – 2014. – № 8.
6. Дубоссарская З.М. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Том 14, № 3, часть 1 (55). – С. 75–77.
7. Дубоссарская З.М. Роль эндотелина-1 и полиморфизма гена эндотелина-1 в структуре невынашивания беременности и возникновения перинатальных потерь / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С.8–13.
8. Дубоссарская Ю.А. Бемипарин в акушерской практике / Ю.А. Дубоссарская // Здоровье Украины. – 2013. – № 4 (12). – С. 10.
9. Інформаційний лист «Патогенетично обґрунтований алгоритм обстеження вагітних зі звичним невиношуванням вагітності» / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна. – Випуск 6 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014. – № 26. – 4 с.
10. Інформаційний лист «Спосіб корекції тромбофілічних станів у вагітних жінок з надмірною вагою» / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна. – Випуск 3 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014. – № 23. – 5 с.
11. Інформаційний лист «Спосіб профілактики виникнення тромбофілічних ускладнень у вагітних жінок з надмірною вагою» / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна. – Випуск 4 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014. – № 24. – 5 с.

12. Інформаційний лист «Спосіб сполученої кофакторної терапії у вагітних жінок з невиношуванням вагітності» / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна. – Випуск 5 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014. – № 25. – 5 с.
13. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
14. Медведь В.І. Нові можливості профілактики та лікування венозних тромботичних ускладнень в акушерстві / В.І. Медведь, О.О. Данилків // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 1. – С. 48–52.
15. Медведь В.І. Беміпарин – низкомолекулярний гепарин другої генерації: досвід застосування в акушерстві / В.І. Медведь, О.О. Данилків, В.О. Данилко та ін. // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 8. – С.35–39.
16. Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології».
17. Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».
18. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
19. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
20. Наказ МОЗ України № 205 від 24.03.2014 р. «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676».
21. Патент 92642 України, МПК А61К3100. Спосіб корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних / Дубоссарська З.М., Дука Ю.М., Ширінкіна Н.К.; заявник та патентовласник ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». – № 201403256; заявл. 31.03.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
22. Патент 92642 України, МПК А61К3100, А61К31727, А61L3300, А61P700, А61P1504. Спосіб лікування та профілактики тромбофілії, переважно під час гестації та після пологів / Дука Ю.М., Ширінкіна Н.К.; заявник та патентовласник ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». – № 201403217; заявл. 31.03.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
23. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии / Федеральные клинические рекомендации. – М., 2013. – 36 с.
24. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2008. – 152 с.

25. Шабанова Н.А. К вопросу о медикаментозной и хирургической профилактике тромбоэмболических осложнений при беременности / Н.А. Шабанова, М.С. Зайнулина, Н.А. Гордеев, Е.С. Васькова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Том LIX, № 3. – С. 5-14.
26. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G, Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet. Gynecol.* 2009 Dec; 114(6): 1326–31.
27. European Society of Gynecology; Association for European Paediatric Cardiology; German Society for Gender Medicine; Authors/Task Force Members, ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011 Dec; 32(24): 3147–97.
28. Kutteh W.H. Antiphospholipid Antibody Syndrome / Kutteh W.H., Hinote C.D. // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* – 2014. – № 41. – P.113–132.
29. Pengo V., Tripodi A., Reber G., Rand J.H., Ortel T.L., Galli M., De Groot P.G.; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J. Thromb. Haemost.* 2009 Oct; 7(10): 1737–40.
30. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. Lockwood C., Wendel G.; Committee on Practice Bulletins. – *Obstetrics. Obstet. Gynecol.* 2011 Sep; 118(3): 730–40.
31. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2009 Nov.
32. Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Saskia Middeldorp, David L. Veenstra, Anne-Marie Prabalos, and Per Olav Vandvik VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* February 2012 141:2 suppl. e691S–e736S.
33. The Acute Management of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2007 Feb (Reviewed 2010).
34. Thromboembolism in Pregnancy. Practice bulletin No.123. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2011 Sep; 118 (3):718–29.

