

DOI 10.36074/grail-of-science.14.04.2023.090

ТРОМБОФІЛІЇ В АКУШЕРСТВІ

Фартушок Тетяна Володимирівна 

канд.мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

Піріг Андрій Русланович 

студент 6 курсу медичного факультету

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

Тімеркан Вікторія Вікторівна 

студентка 6 курсу медичного факультету

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

Анотація. Тромбофілія – це схильність до тромбозу внаслідок генетичних чи набутих дефектів у системі гемостазу. Згідно з результатами популяційних досліджень поширеність тромбофілій у медичній практиці становить 15 – 20% . Сама вагітність супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією, і в цей період у 5 – 6 разів підвищується ризик тромбозів, що призводить до появи клінічних проявів раніше безсимптомної тромбофілії. У статті представлено визначення терміну “тромбофілія”, класифікацію тромбофілій згідно МКХ-11, тести оцінки системного гемостазу, рівні Д-димеру в залежності від терміну вагітності, різницю між Д-димером та РФМК, маркери набуті тромбофілії, ризики тромбозів у вагітних з антифосфоліпідним синдромом. Додавання гідроксихлорохіну до традиційного лікування може покращити результати вагітностей у пацієнток із рефрактерним АФС. Американський коледж ревматології рекомендує при відсутності клінічних проявів антифосфоліпідних антитіл і позитивності на антифосфоліпідні антитіла використовувати низькі дози аспірину, необхідності в профілактиці антикоагулянтами немає.

Ключові слова: тромбофілія, гіпергомоцистеїнемія, критерії Сапоро, профілактика.

Актуальність. Термін “тромбофілія” означає схильність до тромбозу внаслідок генетичних чи набутих дефектів у системі гемостазу. Тромбофілії можуть виникати на всіх стадіях процесу згортання крові, який є результатом складної взаємодії формених елементів крові, факторів згортання та ендотелію, який має як антикоагулянтні, так і прокоагулянтні властивості. Згідно з результатами популяційних досліджень поширеність тромбофілій у медичній практиці становить 15 – 20% [1].

Необхідно зазначити, що сама вагітність – стан, який є своєрідним “екзаменом” на наявність прихованої тромбофілії, оскільки сама вагітність

супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією, і в цей період у 5-6 разів підвищується ризик тромбозів, що призводить до появи клінічних проявів раніше безсимптомної тромбофілії [2]. Маніфестація тромбофілії під час вагітності має різний спектр порушень: від макротромбоутворення у великих судинах до мікротромбоутворення та порушення мікроциркуляції в життєво важливих органах

Ця тема є однією з найконтраверсійніших тем репродуктивної гемостазіології. Тому що на сьогодні залишається більше питань ніж відповідей у проблемі тромбофілічних розладів в акушерстві. Сьогодні ми поспробуємо розібратися і основними ключовими питаннями будуть:

- визначення тромбофілії
- лабораторна оцінка тромбофілічного стану: помилки та недоліки
- “прокрустове ложе” діючих національних та міжнародних керівництв
- міфи репродуктивної гемостазіології
- клінічні випадки
- перспективи подальших досліджень – на що можна розраховувати практикуючому лікарю

На сьогодні в результаті відсутності національних медичних рекомендацій і однастайності результатів масштабних досліджень насправді немає чіткого розуміння поняття тромбофілія. Хоча даний термін вже добре відомий в акушерсько-гінекологічній практиці залишається відкритим питання: що це? Хвороба, яку потрібно лікувати? Або це стан тромботичної готовності, що передуює певному тромботичному випадку? Або лише фактор ризику тромботичних ускладнень, що реалізуються при певному збігу обставин? І кожна наукова спільнота привносить свої розуміння у визначенні тромбофілії базуючись на результатах власних досліджень. Тому досить часто тромбофілічні розлади мають різні трактування, а відповідно і різні спектри терапевтичних і профілактичних заходів.

- 1965 рік – повідомлення O. Egenberg про спадковий дефіцит анти тромбіну

- 1995 рік – Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHO) і Міжнародною спілкою по тромбозу та гемостазу (ISTH) запропонований термін тромбофілія – стан із надзвичайною схильністю до тромбозів, дебютом у ранньому віці і невідповідністю ступеня важкості тромбозу можливому відомому причинному фактору і наявністю рецидивів тромбозу.

Вперше визначення тромбофілії надала міжнародна спілка тромбозу і гемостазу майже через 30 років після першої

Однак при вивченні даного питання у наступні 20 років визначення тромбофілії значно розширилось. Міжнародна спілка по тромбозу та гемостазу розширила це поняття і сюди вже увійшла і вагітність і післяпологовий період, прийом КОК, запальні захворювання.

- 2013 рік – керівництво “Consultative Hemostasis and Trombosis ” : тромбофілія – вроджений чи набутий стан гемостазу, що сприяє гіперкоагуляції та утворенню тромбозів (ДВЗ-синдром, вагітність, післяпологовий період, прийом естрогенів, інфекція (пневмонія, сепсис, інфекція сечових шляхів, ВІЛ-інфекція).

Якщо звернутись до МКХ-11, до якої ми маємо перейти до 2027 року, в переліку тромбофілічних станів вказується спадкова тромбофілія, набута тромбофілія, виключено антифосфоліпідний синдром як приватний випадок набутої тромбофілії та інші уточнені та не уточнені тромбофілічні розлади. Цікавим є те, що знову у розділ спадкових тромбофілій повернено гіпергомоцистеїнемію, яка в МКХ-АН 11 була вилучена і розглядалась як окремий патологічний стан, однак за своїми патофізіологічними властивостями і ускладненнями досить подібними до тромбофілічного стану

Класифікація тромбофілій

Класи МКХ-11

03 Хвороби крові та кровотворних органів/
Порушення згортання крові, пурпура та інші
геморагічні стани/

3B71.0 Спадкова тромбофілія

3B71.1 Набута тромбофілія

3B71.0 Спадкова тромбофілія

3B71.00 Гіпергомоцистеїнемія

3B71.1 0Y Інші уточнені

спадкові тромбофілії

Виключено:

4A45 Антифосфоліпідний синдром

3B71.Y Інші уточнені тромбофілії

3B71.Z Тромбофілія не уточнена

Після встановлення взаємозв'язку між тромбофілією і акушерськими ускладненнями кількість пацієнток у гематологів на амбулаторному прийомі значно збільшилась і це пацієнтки або вагітні або на прегравідарному етапі, які вже мають якийсь обтяжений акушерський анамнез і планують вагітність. Однак не дивлячись на те, що всі лікарі однаково закінчували медичні вузи розуміння стану гемостазу і особливостей системи гемостазу у вагітної жінки є доволі неоднозначним і доволі контраверсійно у лікарів різних спеціальностей. Наприклад, гематологи розглядають вагітну жінку в першу чергу з боку тромботичних ускладнень, акушер-гінекологи в першу чергу думають про перинатальні наслідки і ускладнення з гемостезіологічних причин. Коли ми говоримо про проблему тромбофілій в акушерстві, то ми маємо завдання: профілактика перинатальних ускладнень у жінок з тромбофілічними станами. Також лікарі різних спеціальностей мають різні доступні саме для них методики оцінки системи гемостазу у вагітної. І коли ми говоримо про гематологів – це в першу чергу тести оцінки системного гемостазу, це продукти фібринолізу, вміст факторів зсідання крові, хоча збільшення факторів зсідання крові не є прогностичним маркером тромбофілічного стану, агрегаційна властивість тромбоцитів як спонтанна, так і індукована. На відміну від гематологів акушер-гінекологи в першу чергу використовують скринінгову коагулограму, що є неприйнятною для вирішення клінічних питань, а саме тромбофілічних розладів у вагітних і специфічні тести на вроджену і набуту тромбофілію.

Тромбофілії в акушерстві – чи можливий консенсус між акушер-гінекологами та гематологами

● генетичні поліморфізми

● скринінгова коагулограма

тромбофілій,
антифосфоліпідні
антитіла, скринінгова
коагулограма

- ✓ "генетична тромбофілія"
- ✓ "антифосфоліпідний синдром"
- ✓ "мультигенна тромбофілія"

агрегаційна активність
тромбоцитів, визначення
активності факторів зсідання та
продуктів деградації фібрину

- "ознаки тромбінемії"
- "підвищення активності факторів зсідання"
- "збільшення РФМК та Д-димер"
- "активація фібринолізу"
- "лабораторні ознаки гіперкоагуляції за зовнішнім шляхом"

На сьогодні світова медична спільнота знаходиться на етапі пошуку тесту, який би бажано в повній мірі досить і інтегрально оцінював стан системи зсідання крові і на основі якого би лікар акушер-гінеколог міг би приймати рішення стосовно необхідності призначення даній пацієнтці антикоагулянтної профілактики і дійсно контролювати ефективність такої профілактики як для матері так і для плода. Сьогодні такого тесту немає. Якщо ми говоримо про доступність тестів оцінки системного гемостазу, то також є проблеми в чергу зі стандартизацією для вагітних пацієнток, для різних термінів гестації. Крім того, коли ми говоримо про перинатальні ускладнення з тромбофілічних причин також досить впевнено маємо собі уявляти, що ми говоримо про порушення локального гемостазу, вирішальним органом якого є ендотелій і в такому випадку активність факторів зсідання крові і інших гемостазіологічних процесів в разі локального гемостазу в системі мати-плацента-плід відрізняється від системного гемостазу і ці системні тести є неприйнятними для вирішення проблеми тромбофілічних розладів. Навіть на сьогодні існує така теорія, що якщо ми зможемо ефективно оцінювати локальний гемостаз і ефективно впливати на такий гемостаз, то ми зможемо вирішити велику частину перинатальних ускладнень.

Акушерська terra incognita

- ✓ Відсутність інформативного тесту для призначення тромбопрофілактики та оцінки її ефективності для матері та плода;
- ✓ Відсутність стандартизації результатів існуючих тестів та їх референтних значень для різних термінів гестації;
- ✓ Проблема оцінки локального гемостазу в системі мати-плацента-плід

Із доступних на сьогодні методів для акушер-гінекологів для оцінки системного гемостазу, які досить активно використовуються ми спробуємо розібратися наскільки інформативні і виправдані вони в даній ситуації. В першу чергу це продукти деградації фібрину Д-димер і розчинні фібрин-мономерні комплекси. Д-димер – продукт деградації фібрину, так званий де градаційний фібрин, він є посттромботичним маркером і являє собою ділянки поперечно зшитого фібрину і складається з двох Д-доменів фібрину. Велике питання із стандартизацією, тому що різні лабораторії використовують реактиви різних виробників і ці реактиви мають різну чутливість, то визначають Д-димер на

різних стадіях деградації фібрину і відповідно найбільш чутливими будуть реагенти, які визначають Д-димери на найбільш ранніх стадіях утворення.

Д-димер: молекулярні основи

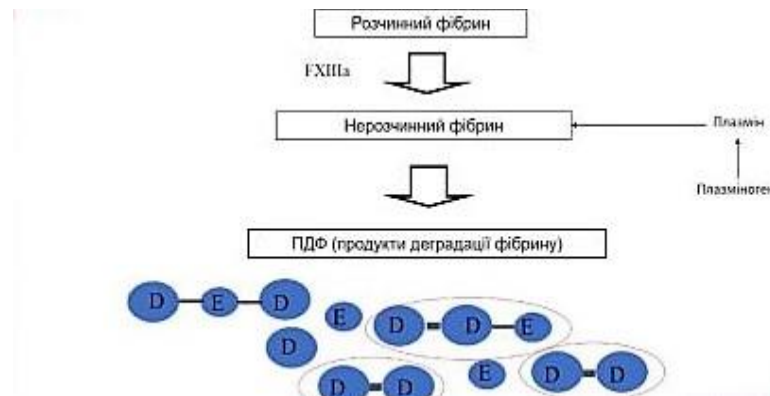


Рис.1. Д-димер: молекулярні основи

На сьогоднішній день використання цього тесту є певним ударним знаряддям Національної репродуктивної гемостазіології і не лише національної, тому що на сьогодні багато вчених вказують на достатнє розширення поля впливу даного показника. На жаль із ним досить часто пов'язують необґрунтоване звичне невиношування вагітності, первинне непліддя і намагаються лікувати результати лабораторних тестів на Д-димер.

РФМК вважаються також продуктом деградації фібрину, але протромботичним маркером тому, що з'являються раніше ніж Д-димер, мають вплив на первинний тромбоцитарний гемостаз, активують як спонтанну, так і індуковану агрегацію тромбоцитів. Однак з'являється питання стандартизації лабораторної діагностики, тому що різні лабораторії використовують різні методи, а це і імуноферментні і паракоагуляційні тести. Імуноферментні методи з використання моноклональних антитіл будуть мати більшу чутливість для визначення РФМК.

Розчинні фібрин-мономерні комплекси

- ✓ З'являються в момент утворення згортка
- ✓ Олігомерні комплекси фібрину з фібриногеном та продуктами деградації

- ✓ Маркери тромбінемії, активують агрегацію тромбоцитів
- ✓ Імуноферментні та паракоагуляційні тести визначення РФМК

Для збільшення розуміння даних показників і їх діагностичної значущості представлено даний рисунок, який демонструє стан системи фібринолізу у вагітної пацієнтки. Сучасні науковці розглядають систему фібринолізу і інтерпретують як окрему систему гемостазу. Дійсно від неї багато що залежить, особливо у вагітних пацієнток. Можна сказати, що це той провідник, який "відчиняє і зачиняє двері" і визначає чи буде кровотеча або її не буде. Зміни у продуктах деградації фібрину обумовлені тим, що під час вагітності відбуваються різнонаправлені зміни в системі пристінкового і внутрішньосудинного фібринолізу. Так за систему внутрішньосудинного фібринолізу відповідає урокіназний активатор плазміногену і його інгібітор α_2 -антиплазмін. Урокіназний активатор плазміногену синтезується в плаценті, печінці і саме співвідношення активатора і його інгібітора досить активно

використовується у гемостазіологічних тестах. Однак саме клінічну значущість буде мати відношення певного показника до його інгібітора. Напередодні розродження у 34-36 тижнів відбуваються значні зміни у внутрішньосудинному фібринолізі. Він активується і досягає свого піку завдяки тому, що співвідношення урокіназного активатора до інгібітора α_2 -антиплазміну максимально збільшується, тобто формується так званий шунт, який насправді є джерелом Д-димерів, які значно зростають напередодні самих пологів. Однак ми розуміємо, що якщо б такі зміни відбувалися і в пристінковому фібринолізі, тобто відбувалася би активація пристінкового фібринолізу, то майже у кожної жінки у пологах спостерігалася би масивна акушерська кровотеча. Однак за рахунок того, що відбувається пригнічення пристінкового фібринолізу, за рахунок зменшення співвідношення тканинного активатора плазміногену, що синтезується ендотеліоцитами судин і його інгібітора активатора плазміногену - 1 і таким чином ми не спостерігаємо надмірної крововтрати в пологах при відшаруванні плаценти, коли зіяють судини достатньо великого діаметру до 5 мм.

Парадокс фібринолітичної системи під час вагітності



Рис.2. Зміни фібринолітичної системи під час вагітності

- ✓ Фібринолітичний потенціал зростає в системній циркуляції і знижується поблизу судинної стінки до моменту пологів;
- ✓ Феномен наростання рівня Д-димер за умов наростання фізіологічної вагітності, при якій не відбуваються венозні тромбоемболічні ускладнення

Hemorrhagic Disorders of Fibrinolysis: A Clinical Review Saes J.L., Schols SEM, van Heerde W.L., Nijziel M.R. 2018. J Thromb Haemost. 2018 May 30. Doi: 1111/jth.14160 [Epub ahead of print] Specialisme auteurs Catharina Ziekenhuis: *Inwendige geneeskunde

Тому тепер зрозуміло чому не дивлячись на шокуючі зміни гемостазу, у тому числі і за даними лабораторних маркерів у вагітної не відбувається масивної крововтрати і тромботичних епізодів вже напередодні розродження.

Однак сьогодні на рахунок Д-димерів немає одностайної думки, універсального підходу чи є необхідним використовувати даний показник в оцінці тромбофілічних розладів, у прогнозуванні тромботичних епізодів. Майже у 90% вагітних ми спостерігаємо абсолютне збільшення Д-димерів напередодні розродження і як правило в 5 разів. При цьому інші вчені говорять про те, що враховуючи такі високі зміни показника тромботичні ускладнення у вагітної не відбуваються, то чутливість даного тесту є досить низька. Необхідно сказати, що Д-димер доведений як маркер з показником негативної прогностичної значущості, однак поза вагітністю. Тобто, коли ми у пацієнтки

клінічно підозрюємо тромбоз і виконуємо Д-димер і якщо він буде у референтних межах, то скоріше всього тромбозу у даної пацієнтки немає. Інші дослідники вказують на те, що клінічну значущість будуть мати динамічні зміни цього показника, а саме зростання у 5 разів під час вагітності у даної пацієнтки, тобто якщо ми підозрюємо тромботичний стан у даної пацієнтки або вже діагностовано тромбофілія, вона має певні клінічні прояви, таким чином ми можемо подивитись в динаміці наскільки ми маємо зростання Д-димеру і наскільки ми можемо прогнозувати у даної пацієнтки тромботичні ускладнення. (табл.1) В таблиці 1 представлені референтні значення Д-димеру в залежності від терміну вагітності. Насправді такі референтні значення у бланках лабораторій є незовсім виправданими правомірними, тому що продукти деградації фібрину будуть залежати від індексу маси тіла пацієнтки, віку, коморбідної патології, тому вказувати референтні значення для лікаря є не зовсім вірним. Сьогодні над розробкою таких референтних значень працює велика школа науковців і гемостазіологів, тому отримуючи такі результати треба співставляти з клінічною картиною, анамнезом.

Таблиця 1

Рівні Д-димеру в залежності від терміну вагітності

Одиниці	Невагітна доросла	Перший триместр	Другий триместр	Третій триместр
µg/mL	<0,5	0,05_0,95	0,32_1,29	0,13_1,7
µg/L				
ng/mL	<500	50_950	320_1290	130_1700
nmol/L	2,7	0,3_5,2	1,8_7,1	0,7_9,3

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.*

Д-димер як маркер тромбозів

- Доведений лише при тромбозах поза вагітністю (висока чутливість та низька специфічність)
- Під час вагітності хибнопозитивні результати складають більше 50%
- Д-димер не рекомендований як перша лінія діагностики тромботичних ускладнень у вагітних

Shanon et al. *Semin Thromb Hemost* 2012

Таблиця 2

Різниця РФМК та Д-димеру

Д-димер	РФМК
Посттромботичний маркер	Претромботичний маркер
Джерелом може бути позасудинні відкладання фібрину	Не залежить від екстравазальних відкладень фібрину
Підвищується у всіх триместрах фізіологічної вагітності	- не набуває значущих змін - збільшується до кінця I-го триместру на 28% та в подальшому не набуває значущих змін
Висока негативна діагностична значущість, підвищений рівень не специфічний	Ранній і специфічний маркер тромботичних епізодів, в тому числі в період вагітності

Neha Singh, Hara Prasad and other. *Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to D-Dimer in Patients With Overt and Monovert Dissminated Intravascular Coagulation. Thromb Hemost* 2017 Jul; 23(5):460–465. DOI: 10.1177/1076029615615959

Однак найбільш перспективним показником на сьогодні обговорюється саме співвідношення РФМК до Д-димеру, тобто наприклад при великому зростанні РФМК, коли ми будемо бачити стабільні рівні або навіть зменшення кількості Д-димеру відповідно будемо розуміти що, це негативний прогностичний чинник щодо тромботичних ускладнень у даної пацієнтки.

Якщо говорити про більш специфічні тромбофілічні тести – це антифосфоліпідні антитіла, які є маркерами набутої тромбофілії і генетичного поліморфізму тромбофілії.

Антифосфоліпідні антитіла (аФА)

Гетерогенна популяція аутоантитіл, що розпізнають антигенні детермінанти аніонних та нейтральних фосфоліпідів, та комплексні епітопи, що утворюються в процесі взаємодії фосфоліпідів та фосфоліпідзв'язуючих білків плазми крові

Мішені антифосфоліпідних антитіл

Фосфоліпіди

- кардіоліпін
- фосфатилсерин
- фосфатидилетаноламін
- фосфатидилова кислота

Білкові компоненти

- β 2-глікопротеїн -1
- анексин V
- протромбін

Лабораторні критерії антифосфоліпідного синдрому – це критерії Сапоро, якими ми користуємось з 2006 року, однак на сьогодні розглядається питання розширення як кількості лабораторних, так і клінічних маркерів антифосфоліпідного синдрому. Тобто відбувається пошук більш специфічних і чутливих маркерів для встановлення даного діагнозу. Тому що добре відомо, що рівень антитіл до фосфоліпідів може зростати спонтанно, неспецифічно, вплив будь-яких патологічних процесів, починаючи від хірургічного втручання і закінчуючи запальними захворюваннями, антибіотикотерапією, тому самий необхідний 12-ти тижневий інтервал коли маємо виключити транзиторний підйом антифосфоліпідних антитіл і якщо ми говоримо про вовчаковий коагулянт, то треба відповісти чи він присутній чи відсутній. За критеріями Сапоро немає вимог до кількості вовчакового коагулянту. Коли говорити про антитіла до кардіоліпіну і β 2-глікопротеїну, то відповідно до критеріальних стандартів там мають бути середні або високі титри даних антитіл більше 20 МО/л. Сучасним лабораторним маркером антифосфоліпідного синдрому є потрійна позитивність, яка запропонована сучасними дослідниками міжнародного рівня Вікторіо Пенда, що працює в університеті в Падуї. Якщо в однієї пацієнтки спостерігається одночасна позитивність по всім трьом критеріальним антитілам, то немає необхідності у повторюваності через 12 тижнів. Тому що у 100% випадків позитивність така буде збережена. Такі пацієнтки будуть мати досить високі ризики тромботичних ускладнень. Необхідно відмітити, що до критеріальних компонентів відносяться Ig M і G.

Розширення спектру антитіл пов'язано з тим, що дані некриторіальні антитіла досить часто виявляються і статистично значуще частіше виявляються у пацієнток з доведеним антифосфоліпідним синдромом. Крім того часто спостерігається їх присутність у пацієнток з антифосфоліпідним синдромом за клінічними ознаками, однак, що є серонегативними до критеріальних

антифосфоліпідних антитіл. Такі вторинні антифосфоліпідні антитіла не увійшли в жодне офіційне керівництво.

Некритеріальні антифосфоліпідні антитіла – перспективні маркери АФС
підвищують ризик тромботичних та акушерських проявів АФС:

✓ **антитіла до фосфатидилсерину**

✓ **антитіла до фосфатиділінозиту**

Castanon A. Performance evaluation and clinical associations that defect antibodies to negatively charged phospholipid other than cardiolipin. // Am.J.Clin.Pathol. 2018.

✓ **антитіла до фосфатидилетаноламіну**

Conti F. Thinlayer chromatography immunostaining in detecting anti-phospholipid antibodies in seronegative anti-phospholipid syndrome // Clin. Exp.Immunol.2012

Sato Y. Autoantibodies to factor XII and kininogen-dependent antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent pregnancy loss augment platelet aggregation // Am. J. Reprod. Immunol. 2015

✓ **антитіла до анексину A5**

Chepanov S.V. Antibodies to annexin V in women with recurrent pregnancy loss // Obstetrics and Gynecology. 2014

✓ **антитіла до протромбіну**

Sanfelippo M.J. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex in suspected antiphospholipid syndrome in the absence of antibodies to cardiolipin or beta-2-glycoprotein I // Lupus. 2013

В останньому керівництві Європейської спілки репродуктологів саме антитілам до анексину A5 приділяється велика увага як перспективному маркеру для акушерських пацієнток. Він називається плацентарний антикоагулянтний протеїн, який у вигляді “анексинової ковдри” вкриває антифосфоліпідні поверхні ендотеліоцитів і при виробленні антитіл до анексину A5 оголюється цей базальний шар ендотеліоцитів і вони мають великі протромботичні ризики і як результат тромбування маткових і плацентарних судин, перинатальні ускладнення з тромбофілічних причин.

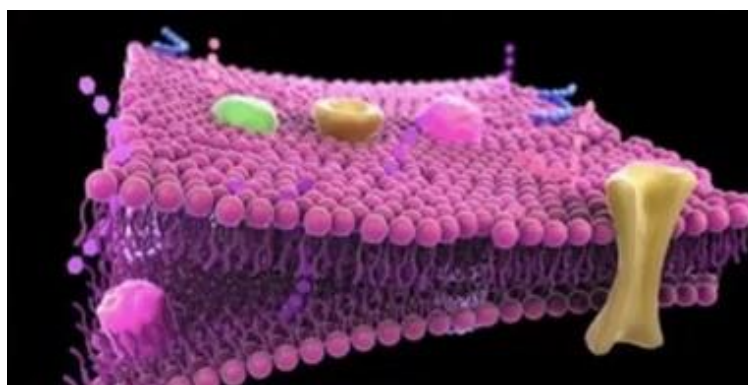


Рис.3. Плазматична мембрана

Neha Singh, Hara Prasad and other. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to D-Dimer in Patients With Overt and Monovert Dissminated Intravascular Coagulation. Thromb Hemost 2017 Jul; 23(5):460–465. DOI: 10.1177/1076029615615959

Якщо говорити про клінічні критерії антифосфоліпідного синдрому також є тенденція до перегляду критеріїв Сапора. Треба сказати, що на сьогодні немає остаточних даних чому у однієї пацієнтки розвиваються тромботичні ускладнення і так званий класичний тромботичний антифосфоліпідний синдром, а у іншої пацієнтки – це синдром втрат плода і акушерський антифосфоліпідний синдром. Навіть раніше вважали, що є класичний антифосфоліпідний синдром, а є акушерський антифосфоліпідний синдром і у пацієнток з акушерським антифосфоліпідним синдромом ризику розвитку тромботичних ускладнень досить низькі. Однак дослідження останніх років міжнародних спеціалістів Жан Крістоф Агрі, Вікторіо Пенко продемонстрували, що ризик у жінок з акушерським антифосфоліпідним синдромом щодо реалізації тромботичних ускладнень досить великий і складає до 30%.

Ризик тромбозів у вагітних з АФС

✓ Пацієнтки з акушерським АФС також мають підвищений ризик розвитку тромботичних ускладнень в майбутньому

✓ У пацієнток з повторним викиднем частота тромботичних ускладнень складає 19,3% після середнього періоду спостереження 7,3 роки

Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G, Cervera R, Carmona F, Balasch J. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):61-6. doi: 10.1136/ard.2011.153817

На сьогодні розглядаються тенденції, які не увійшли в міжнародні керівництва щодо використання терапевтичних доз низькомолекулярних гепаринів у пацієнток з акушерським антифосфоліпідним синдромом. Останні кілька років було проведено дослідження з чим пов'язані тромботичні ускладнення при антифосфоліпідному синдромі і вчені дійшли, що це пов'язано з особливим профілем АФА.

АФА _ профіль високого ризику тромбозів і ускладнень вагітності:

- ✓ Потрібна позитивність АФА=BA+aCL+ab2GP1
- ✓ Циркуляція BA
- ✓ Антитіла до b2GPI домену 1

Вовчаковий антикоагулянт має бути визначений до міжнародних стандартів спілки з тромбозу та гемостазу саме трьома пробами

Згідно даних гайдлайну європейської спілки репродуктологів 2022 року, автори рекомендують обстежувати на антифосфоліпідні антитіла, а саме BA та aCL вже після двох втрат вагітності і підкреслюється, що це не обов'язково мають бути дві послідовні втрати вагітності, а саме між двома випадками невдалої вагітності може відбуватися виношування вагітності і народження здорової дитини. Менш впевненими є рекомендації щодо обстеження до β2-глікопротеїну 1 також є рекомендації, однак вони звучать менш впевнено. При наявності 2 втрат вагітності і позитивних антифосфоліпідних антитіл не доказана ефективність антикоагулянтної профілактики. Такий підхід можна використовувати лише в контексті клінічних досліджень. Якщо ми згідно клінічних і лабораторних критеріїв Сапоро діагностуємо антифосфоліпідний синдром, це маєтись на увазі 3 втрати вагітності до 10 тижнів, тоді ми призначаємо антиагрегант в низьких дозах, а саме аспірин в дозуванні від 75

до 100 мг на день. Це має відбуватися на пре концепційному етапі, що пов'язано з певною фармакодинамікою і фармакокінетикою даного препарату. І також залишаються як золотий стандарт антифосфоліпідного синдрому низькомолекулярні гепарини у профілактичній дозі починаючи із позитивного тесту на вагітність. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну та глюкокортикоїдів – дані інтервенції не є рекомендовані у жінок зі звичними втратами вагітності Європейською спілкою репродуктологів. Крім того найбільш перспективним препаратом, який може бути безпечним і ефективним саме для попередження акушерських ускладнень у жінок з циркулюючими антифосфоліпідними антитілами є гідроксихлорохін – плаквеніл із вказанням, що для цього потрібні подальші широкомасштабні заключення, щоб більш впевнено був рекомендований даний підхід.

Згідно даних Європейського мультицентрового ретроспективного дослідження 2015 року, яке вивчало ефективність додавання гідроксихлорохіну у пацієнок із звичними втратами вагітності, які були рефрактерними до традиційної терапії антифосфоліпідного синдрому. Після додавання гідроксихлорохіну в дозі 400 мг/день втрати вагітності знизились з 81% до 19 % ($p < 0,05$). Додавання гідроксихлорохіну до традиційного лікування може покращити результати вагітностей у пацієнок із рефрактерним АФС. Однак препарат гідроксихлорохін не є препаратом вибору для лікування пацієнок з АФС. Американський коледж ревматології рекомендує при відсутності клінічних проявів антифосфоліпідних антитіл і позитивності на антифосфоліпідні антитіла використовувати низькі дози аспірину, необхідності в профілактиці антикоагулянтами немає. Коли відповідно до стандартних критеріїв встановлений акушерський антифосфоліпідний синдром – низькі дози аспірину, профілактичні дози гепарину протягом всієї вагітності і пізнього післяпологового періоду. І більш наполегливою рекомендацією можна розглянути гідроксихлорохін у пацієнок із тромботичним антифосфоліпідним синдромом – низькі дози аспірину і терапевтичні дози гепарину. Але категорично проти використання внутрішньовенного імуноглобуліну і преднізолону.

Guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases, 2020 // American college of rheumatology

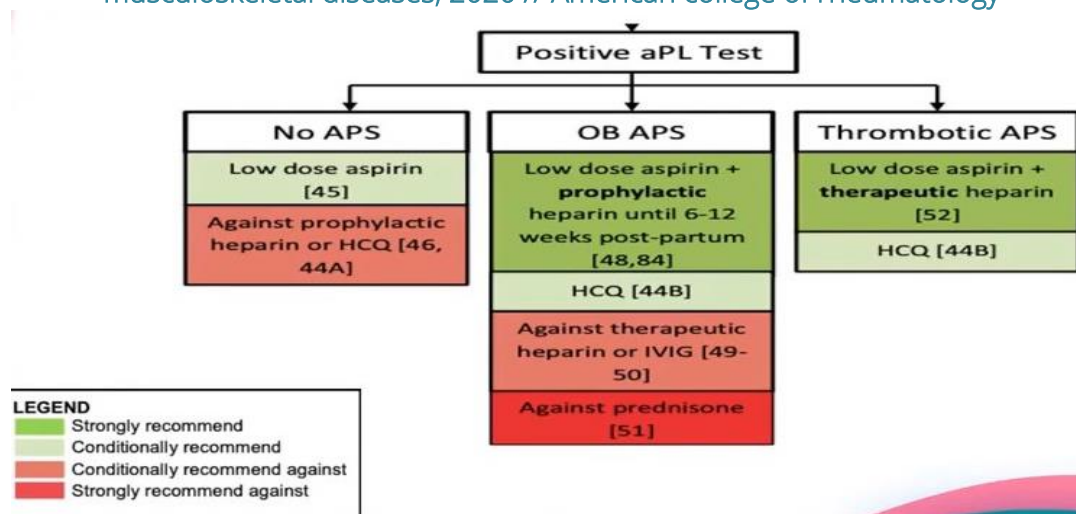


Рис.4. Ведення пацієнтів за даними Американського коледжу ревматології

Якщо ми звернемося до гайдлайну королівського коледжу акушерів-гінекологів, який є нині діючим і яким ми активно користуємось з 2015 року, то там коли говорять про тромботичний антифосфоліпідний синдром під час вагітності пацієнтці рекомендовано використовувати низькомолекулярні гепарини не в терапевтичному дозуванні, а дозуванні 500 або 75% від терапевтичної дози. Це стосується і вродженої тромбофілії з недостатністю анти тромбіну III і тромботичними ускладненнями в анамнезі.

Таблиця 3

Діагностика спадкової тромбофілії

Мутації фактора V Лейден гена протромбіну	ПЛР	В будь-який період часу	
Дефіцит антитромбіну	Оцінка за функціональною активністю, результат надається у %	Значні коливання показників залежно від стану (ДВЗ), гормонального фону, наявності вагітності, терапії антикоагулянтами	Тестування на етапі прегравідарної підготовки, або мінімум через 6 тижнів після викидня/пологів
Дефіцит протеїну C			
Дефіцит протеїну S			

Якщо мова йде про дефіцит антитромбіну, протеїну C, протеїну S, то діагностика таких станів багато буде залежати і від стану жінки, мається на увазі наявності вагітності, гормонального фону, прийому КОК, терапії антикоагулянтами. Антикоагулянти непрямої дії досить швидко викликають зниження протеїну C і протеїну S. Тому коли жінка планує вагітність, має обтяжений тромботичний або власний анамнез або сімейний у родичів I ступеня спорідненості, таку жінку потрібно тестувати в першу чергу на дефіцитні стани природних антикоагулянтів ще на етапі прегравідарної підготовки. Або якщо жінка приходить на прийом вагітна, то важливо встигнути до 6 тижнів вагітності, коли ще не встигає відреагувати система природних антикоагулянтів на фізіологічні зміни під час вагітності. Ми спостерігаємо зниження активності анти тромбіну у III триместрі вагітності, на 28 тижні відбувається зниження рівня активованого протеїну C і S на 60 – 70%, прогресивне збільшення резистентності активованого протеїну C до V фактора. Мутація V фактора Лейден спостерігається 44% епізодів. Клінічні лабораторії виконують не лише мутацію Лейден, а також інший клінічний поліморфізм цього ж самого V фактора. Розглядається тенденція і ведеться пошук нових генетичних поліморфізмів, які можуть мати значення і особливо асоціюватись з перинатальними ускладненнями. Особливо багато питань в акушер-гінекологів викликає генетичний поліморфізм інгібатора/активатора плазміногену-1. Мета-аналізи та когортні дослідження доводять, що поліморфізм PAI-1 (4G/5G) достовірно підвищує ризики повторних втрат вагітності у пацієнток європеїдної раси, підтверджено роль мутації при повторних втратах вагітностей та невдалих імплантаціях.

Ефекти PAI-1

- ✓ Основна функція PAI-1 – перетворення плазміногену в плазмін
- ✓ PAI-1 (4G/5G) підвищує концентрацію PAI-1 та гіпофібриноліз, формування мікротромбозів в місці імплантації
- ✓ Концентрація PAI збільшується при звичних втратах вагітності, ЗРП, прееклампсії (пригнічує інвазію синцитіотрофобласта та ремоделювання маткових артерій), ендометріозі.

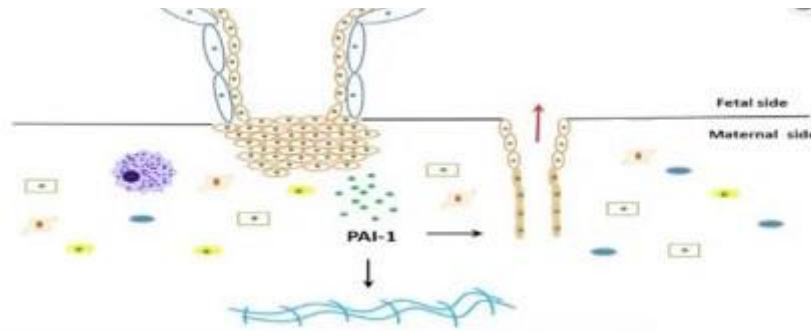


Рис. 5. Ефекти PAI-1

Тромбофілічні ускладнення

- ✓ Материнські та плодові фактори сумісно регулюють зсідання крові на плодово-материнській поверхні плаценти
- ✓ Гени плода можуть змінювати ризики, пов'язані з тромбофілією у матері
- ✓ Відсутня значуща кореляція між фетальним носійством мутацій F2/F5 та фетоплацентарним тромбозом
- ✓ Активація зсідання крові на плодово-материнській частині плаценти може впливати на фізіологію трофобласта та порушувати функцію плаценти при відсутності вираженого тромбозу.

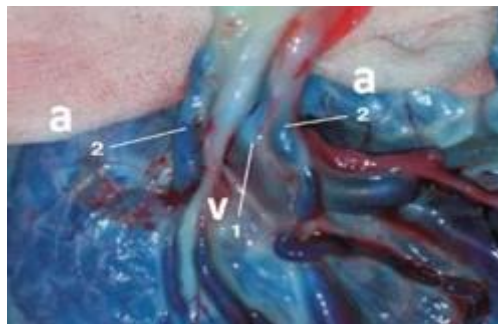


Рис. 6. Спонтанний тромбоз артерії пуповини

Ехоструктура плаценти як маркер тромбофілії

- ✓ Ознака патології системи згортання крові та плацентарної дисфункції при УЗД плаценти виявляються багаточисленні гіпоехогенні вclusions в плаценті різної локалізації, неправильної форми, із ламінарним током крові в них
- ✓ При аналізі виявлених мутацій генів гемостазу у досліджених підгрупах пацієнток виявлена позитивна кореляція між структурними змінами в плаценті – розширенням між ворсинчастих просторів – і наявністю мутацій генів гемостазу (коефіцієнт 0,63)
- ✓ Описані зміни диктують необхідність додаткового обстеження вагітних із характерними структурними змінами плаценти на поліморфізм генів тромбофілії.

Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2S):S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.

На сьогодні не має з високим ступенем доказовості специфічних ехоструктурних маркерів плаценти на основі яких ми би могли більш впевнено

спрямовувати дану пацієнтку на обстеження на тромбофілію. Згідно рекомендацій європейської спілки репродуктологів у жінок з повторними втратами не має сенсу обстежувати на вроджену тромбофілію. Низькі дози гепарину і аспірин не є рекомендовані у пацієнток з вродженою тромбофілією.

Особливості реалізації патогенетичних впливів тромбофілії під час вагітності в результаті ДРТ

Препарати, які використовуються для оваріальної стимуляції у ДРТ викликають суттєво неприродне підвищення певних гормонів в крові жінки, які мають доведені на сьогоднішній день прокоагулянтні ефекти.

●Естрадіол

✓ Прямий кореляційний зв'язок із концентрацією фібриногену, Д-димер, факторів зсідання крові (II, V, фактору Вілебранда), резистентністю до активованого протейну С;

✓ Зворотній кореляційний зв'язок із активністю найважливіших антикоагулянтів (анти тромбіну III та протейну S)

●ХГЛ

✓ Підвищення рівнів фібриногену, факторів II, V, VII, VIII, IX

✓ Активація фібринолізу: підвищення концентрації плазміногену, зниження рівня інгібітора активатора плазміногену і підвищення концентрації продуктів деградації фібрину.

Акіньшина С.В., Макацарія А.Д., Біцадзе В.О. Патогенез і профілактика тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з використанням допоміжних репродуктивних технологій гіперстимуляції яєчників. Практична медицина. 2013;7:20-31.

Активация фібринолізу відбувається із запізненням на 2 доби, пік її відбувається на 8 добу, тобто прокоагулянтний зсув відбувається відразу, а активация фібринолізу дещо із запізненням, таким чином створюються додаткові умови для реалізації тромбофілічного стану як у вигляді тромботичних ускладнень так і у вигляді неефективних імплантацій, особливо при наявності інших факторів ризику, віком більше 35 років, певним індексом маси тіла, багатоплідною вагітністю.

Тромбоемболічні ускладнення найчастіше розвиваються через 40 днів після ембріотрансферу і через 27 днів після індукції овуляції.

Синдром гіперстимуляції овуляції є незалежний фактор ризику венозного тромбоемболізму у програмах ДРТ, він клінічно значущий для оцінки ризиків тромбозу лише для першого триместру, однак він є незалежним фактором ризику, тобто для прийняття рішення про антикоагулянтної профілактики, не потребує наявності додаткових маркерів.

Оцінка ризиків ВТЕ при СГЯ при ДРТ

✓ Тромбоемболічні ускладнення розвиваються від кількох діб до кількох тижнів після зникнення симптомів

✓ Маркери активації коагуляції залишаються підвищеними ще протягом 3-4 тижнів після настання вагітності

✓ Терапія НМГ проводиться протягом 3 місяців після зникнення симптомів і протягом 3 тижнів, якщо вагітність не настала.

Але водночас в іншому гайдлайні того ж королівського коледжу акушер-гінекологів зазначено такий парадокс, що

Генетичні тромбофілії та ДРТ

✓ Досліджень з високим рівнем доказовості відносно негативного впливу ДРТ на ризик ВТЕ не існує

✓ Ризик ВТЕ при ДРТ може бути асоційований із використанням естрогенів в циклі стимуляції суперовуляції, а також наявністю ендо- та екзогенних факторів ризику у самої пацієнтки.

Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline № 37a, London; 2015.

Лікарі зі Швеції у 2017 році довели, що ризик артеріального тромбозу збільшується втричі при використанні ЕКЗ.

Групи ризику розвитку ВТЕ в протоколах ДРТ

✓ Носії генетичних тромбофілій: мутація гена протромбіна, мутація Лейден, генетично обумовлений дефіцит анти тромбіну, протеїнів C та S.

✓ Антифосфоліпідний синдром, циркуляція в крові антифосфоліпідних антитіл

✓ Особистий тромботичний анамнез

✓ IMT >30 кг/м²

Консультація та сумісне ведення пацієнтки з гематологом для правильного вибору виду, режиму та профілактики ВТ

Рекомендації щодо профілактики тромбозів у пацієнток в програмах ДРТ

✓ Індивідуалізація процедури ДРТ

✓ Диференційний підхід до пацієнток із низьким та нормальним оваріальним резервом (визначення рівнів АМГ та астральних фолікулів)

✓ Використання мікронізованого прогестерону, а не ХГЛ в лютеїнові фазу

✓ Більш широка практика використання трансфера кріоембріонів (особливо в пацієнток з тромбофілією)

✓ Зниження ризику багатоплідної вагітності шляхом трансферу одного ембріону

Призначення антикоагулянтної терапії в програмах ДРТ

✓ Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнток групи ризику (ТЕУ в анамнезі, тромбофілії високого ризику, 3 і більше інших факторів ризику ТЕУ),

✓ АФС

✓ СГЯ середнього і тяжкого ступеня

● розпочинати день стимуляції гонадотропінами

● в день забору яйцеклітини не вводити, відновити на наступний день

● в день ембріотрансфера вранці не вводити, відновити через 12 годин.

Seshadri S., Suncara S.K. et al. Effect of heparin on the outcome of the IVF treatment a systematic review and meta-analysis. Reprod. Biomed. Online. 25(6).

Призначення антиагрегантної терапії в програмах ДРТ

✓ Не виявлено позитивного впливу низьких доз аспірину для підвищення ефективності програм ДРТ

✓ Профілактика артеріальних тромбозів: дослідження продовжуються (відмова від паління, оцінка необхідності використання естроген-вмісних препаратів, особливо у жінок старших 35 років при наявності факторів ризику тромбозу, артеріальний тромбоз в анамнезі: ЕКЗ протипоказане)

Stristatidis C.S., Basios G et al. Aspirin for in vitro fertilization. Cochrane database. Syst. Rev. 2016 (11)

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Н., 36 років, ІМТ 31 кг/м². Виражена варикозна хвороба із заключенням судинного хірурга. IV Вагітність, 6 тижнів. Анамнез: хронічний ендометрит підтверджений імуногістохімічно, 3 вагітності, що не розвиваються в I-му триместрі.

Перше питання: який обсяг обстеження для даної пацієнтки? Обґрунтованим таку пацієнтку буде обстежувати на антифосфоліпідні антитіла. При обстеженні такої пацієнтки антифосфоліпідні антитіла – негативні. Обстежувати пацієнтку на вроджену тромбофілію згідно гайдлайнів і настанов є не зовсім обґрунтованим. Результати сучасних широкомасштабних досліджень з високим рівнем доказовості, систематичні огляди та мета-аналізи 2021 року представили:

- ✓ Дані підтверджують зв'язок між вродженою тромбофілією (носіємством мутації FII/FVL і дефіцитом PS) і звичними втратами вагітності;
- ✓ Не спостерігалось зв'язку між дефіцитом антитромбіну та PS і не виношуванням вагітності

Тож згідно з гайдлайнів дана пацієнтка була обстежена і на вроджену тромбофілію, виявлена гетерозигота за FVL – мутація Лейдена

Друге питання: яка тактика в такої пацієнтки? Офіційні настанови на сьогодні говорять, що неефективна і необґрунтована антикоагулянтна профілактика у таких пацієнток. Однак якщо звернутися до офіційних настанов профілактики тромбоемболізму, то у такої пацієнтки таких чинників ризику декілька. В першу чергу – це ІМТ 31 кг/м², вік жінки – більше 35 років, виражена варикозна хвороба вен нижніх кінцівок та генетична тромбофілія низького ризику – гетерозигота за FVL. Профілактика тромбоемболізму при спадковій тромбофілії – це предмет наукового пошуку, який продовжується, однак показанням до антикоагулянтної профілактики можна визначити з профілактики антитромботичних ускладнень відповідно до офіційних настанов. Ми користуємось рекомендаціями королівського коледжу, що було виконано даній пацієнтці і призначення низкомолекулярних гепаринів в профілактичній дозі з першого триместру вагітності. Вагітність завершилась народженням здорової, доношеної дитини. Також пацієнтка мала хронічний ендометрит в анамнезі і тут на сьогоднішній день велика увага авторів приділяється неантикоагулянтним ефектам низкомолекулярних гепаринів, а саме протизапальним ефектам і покращення процесів імплантації плідного яйця у таких пацієнток.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка С. 34 років, ІМТ 29 кг/м². Анамнез: непліддя II, 3 невдалі спроби ЕКЗ (ХГЧ-). I вагітність, що не розвивається у 11 тижн. Готується до протоколу ЕКЗ.

Який обсяг обстежень у такої пацієнтки? З антифосфоліпідними антитілами ситуація є більш обґрунтованою, синдром втрати плода – завмерла вагітність у терміні більше ніж 10 тижнів, однак що робити з вродженими тромбофіліями? Згідно досліджень 2018 року когортне дослідження, одне з великої кількості досліджень, яке розглядає невдалі, повторні імплантації, в тому числі до внесення до клінічних критеріїв антифосфоліпідного синдрому, тобто невдалі спроби ЕКЗ – це розширення клінічних критеріїв Сапоро:

✓ Важливо розглянути повторні невдалі імплантації щодо внесення до клінічних критеріїв АФС

✓ Є певні дані, що передбачають, що спадкові тромбофілії можуть бути залучені в патогенез непояснюваних рецидивуючих невдач імплантації

✓ Використання протитромботичних засобів в якості ще одного потенційного втручання для жінок, що мають повторні невдалі імплантації, має бути підтверджене подальшими дослідженнями.

Дана пацієнтка була обстежена і на антифосфоліпідні антитіла і на вроджену тромбофілію. Виявлена гетерозигота за FII.

Тактика? З одного боку – це пацієнтка 34 років, в анамнезі – 3 невдалі спроби ЕКЗ, є тромбофілія низького ризику, однак виходячи з офіційних гайдлайнів ми не маємо права обґрунтовано призначити низькомолекулярні гепарини, тому що немає такої кількості тих факторів ризику венозного тромбоемболізму, як у попередньої пацієнтки, коли вона могла прийняти профілактику венозних тромбоемболічних ускладнень. На сьогодні це питання залишається відкритим, а саме: носійство вродженої тромбофілії без інших факторів ризику венозного тромбоемболізму, коли ми не можемо відповідно до офіційних настанов обґрунтувати свою тактику, однак маємо обтяжений акушерський анамнез, можна використовувати маркери системного гемостазу, дивитись маркери фібринолізу, інтегральні тести, тромбоеластографію, однак це все на етапі перспективних маркерів, вони не увійшли в офіційні джерела.

✓ Прийняття рішення про призначення ЛЗ, що впливають на гемостаз – колегіальне,

✓ Складання консилиуму, у склад якого входить акушер-гінеколог, гематолог, лікарської комісії

✓ Оформлення інформаційної згоди

Це все було виконано у даної пацієнтки і наступна спроба ЕКЗ була вдалою.

Гіпергомоцистеїнемія

Гіпергомоцистеїнемія за МКХ-11 – поліморфізм геннометилентетрагидрофолат редуктази, змішана (спадкова та набута) форма тромбофілії, що характеризується підвищенням рівня гомоцистеїну в крові, більше 15 мкмоль/л, і слабко асоційована із венозними та артеріальними тромбозами. Проміжний ступінь (31-100 мкмоль/л) та високий ступінь (більше 100 мкмоль/л) – більш суттєві фактори ризику ВТЕУ, особливо у поєднанні з палінням. Ми розуміємо, що на рівень гомоцистеїну впливає досить багато чинників, починаючи з коморбідної патології, закінчуючи стилем життя жінки, палінням, вживанням кави, фізичним навантаженням, дієти, фолатизації продуктів у даному конкретному регіоні. Якщо говорити про визначення гіпергомоцистеїнемії, то вважається абсолютним значення гомоцистеїну 15 мкмоль/л, якщо більше, то це вважається правомірним для виставлення цього діагнозу. Однак дуже рідко асоціюється з тромбозами артеріальними і венозними, саме для цього необхідно мати досить значне підвищення рівнів гомоцистину більше 30 мкмоль/л, насправді ми рідко зустрічаємо такі показники в акушерсько-гінекологічній практиці. Якщо ми говоримо про вагітну пацієнтку, то ми очікуємо

зниження під час вагітності рівня гомоцистеїну в 2 рази і більше як певний адаптивний механізм для виношування вагітності. Для прегравідарного етапу сприятливий рівень до 10 мкмоль/л, і в I триместрі вагітності майже до 8 мкмоль/л.

Таблиця 4

Рівні гомоцистеїну протягом вагітності

Прегравідарний період	8 - 16 тижн.	20 - 28 тижн.	36 - 42 тижн.
7,9 мкмоль/л (6,2--9,6)	5,6 мкмоль/л (3,9-7,3)	4,3 мкмоль/л (3,5-5,3)	5,5 мкмоль/л (3,3-7,5)

Якщо спостерігати бланк результатів клінічних лабораторій, то ми можемо спостерігати, що рекомендовані референтні значення різних лабораторій є зовсім різними і тому, коли лікар отримує результати, він має до цього відноситись критично, в першу чергу оцінювати показник і саму пацієнтку і розуміти, що дані референтні значення не завжди є правомірними, тому що рівень гомоцистеїну у різних популяціях, навіть у популяціях з різною расовою приналежністю, із різним способом життя, дієтою, фолатизацією продуктів в даному регіоні буде значно відрізнятись.

Якщо говорити про роль гомоцистеїну матері у розвитку плацента-асоційованих ускладнень, то така роль на сьогодні доведена дослідженнями. Дослідження проводилось 2019 року, де підтверджена роль гомоцистеїну у розвитку патології перебігу вагітності. Концентрація гомоцистеїну на початку і в середині II триместру була пов'язана із підвищенням ризику плацента-асоційованих ускладнень:

- ✓ Прееклампсія
- ✓ Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
- ✓ ЗВУР
- ✓ Втрати вагітності

Згідно настанов Європейської спілки репродуктологів визначення рівня гомоцистеїну не рекомендовано у пацієнток зі звичним втратами вагітності, виключенням можуть полікістозні яєчники, коли ми у такої пацієнтки виявляємо абсолютну гіпергомоцистеїнемію, тоді мова може йти про високі дози фолієвої кислоти, вітаміни групи В, низькомолекулярні гепарин і аспірин.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка 33 роки. Непліддя I. 4 невдалі спроби ЕКЗ. ІМТ 29. Протокол ЕКЗ через 2 місяці. АФА – негативний. Мутації FV Лейден, FII (протромбіну) та фолатного циклу – негативні. Гомоцистеїн 11 мкмоль/л.

У даної пацієнтки абсолютної гіпергомоцистеїнемії немає, але є підвищений рівень гомоцистеїну для прегравідарного етапу, тому ми можемо казати про так звану гіпергомоцистеїнемію прегравідарного етапу.

Тож в такому випадку пацієнтці вистарчить назначити профілактичні дози фолієвої кислоти 400 – 800 мкг, тому що немає поліморфізму фолатного циклу, контроль гомоцистеїну через 4 тижні.

Через 4 тижні рівень гомоцистеїну 7 мкмоль/л

5 спроба ЕКЗ у пацієнтки виявилась вдалою.

Висновки. В сфері репродуктивної гемостазіології лікар акушер-гінеколог на сьогодні перебуває на роздоріжжі, з однієї сторони – це офіційні гайдлайни, рекомендації, керівництва, тобто – це та доказова медицина, а з іншої сторони – це персоніфікований підхід. І дійсно офіційні настанови досить часто допомагають, іноді захищають лікаря, однак остаточне слово залишається за думкою лікаря. Якщо нестандартні клінічні ситуації вимагають нестандартних клінічних рішень, офіційні гайдлайни поступаються клінічному мисленню. Якщо ми говоримо про гепаринопрофілактику гестаційних ускладнень у носіїв вродженої і набутої тромбофілії або про профілактику невдалих імплантацій, невдалих спроб ЕКЗ, ми маємо розуміти, що в цьому випадку ми будемо говорити про препарати off-label, які асоціюються з високими юридичними ризиками і мають мати значну обґрунтованість призначень. Тому такі рішення приймаються за участю консилиумів лікарів у складі акушера-гінеколога та гематолога і за поінформованої згоди жінки і з обговоренням плюсів і мінусів такої тактики.

Список використаних джерел:

- [1] Жук С.І., Ус І.В., Атаманчук І.М. (2012) Тромбофілії та невиношування: сучасне бачення проблеми. *Здоров'я України*, 12,28. Вилучено з http://health-ua.com_ZU_2012_Akusher_4
- [2] Лоскутова Т.О., Давиденко Н. В., Крячкова Н. В., Петулько А. П. (2017) Прогноз звичного не виношування вагітності, асоційованого з генетичними формами тромбофілії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 90-94. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7336>
- [3] Васильєва І. (2018) Ризики та профілактика венозних тромбозів та коагуляційних розладів під час вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із набутою або вродженою тромбофілією. *З турботою про жінку*. Вилучено з <http://extempore.info>content>article>9-joournal>
- [4] Семенина Г.Б., Фартушок Т.В., Старикович А.В. (2021) Вміст лептину у сироватці крові вагітних жінок з ожирінням у III триместрі вагітності. *Міжнародний науковий журнал "Грааль науки"*, 1, 449-453. Вилучено з <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.19.02.2021.095>
- [5] Фартушок Т.В., Беседін В.М. (2005) Дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком внутрішньоутробного інфікування. *Вісник наукових досліджень*, 2, 42-44.
- [6] Markin L., Fartushok T., Mrochko Y., Pidhirnyj Y. (2022) Management of pregnant women with COVID-19 – own experience. *Georgian Medical News*, 323, 38-47. PMID: 35271469.
- [7] Fartushok T.V., Semenyna H.B., Starykovich A.V. (2021) Influence of leptin on the development and progression of obesity and concomitant diseases. *MODERN ASPECTS OF MODERNIZATION OF SCIENCE IN UKRAINE: STATUS, PROBLEMS, DEVELOPMENT TRENDS*, 102-105.