

# Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу

**С.І. Жук, В.В. Біла, І.В. Ус, І.М. Атаманчук**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Перинатальний центр, м. Києва

Клініка генетики репродукції «Вікторія», м. Київ

Лікаря акушеру-гінекологу, що займається веденням вагітності та розродженням жінок із тромбофілічними розладами, необхідно мати повну інформацію щодо наявності клінічних акушерських проявів тромбофілії і стану системи гемостазу у таких пацієнток. З клінічної точки зору для діагностики тромбофілії важливим є комплексне оцінювання анамнестичних, клінічних і лабораторних даних, що дозволяє правильно оцінити ризик розвитку ускладнень, своєчасно провести профілактичні заходи та призначити необхідну терапію. Профілактика, що спрямована на попередження реалізації тромбофілії та нетромботичних ефектів тромбофілії на прекоцепційному етапі, є найбільш ефективною. За наявності клінічно розвинутих акушерських ускладнень в II та III триместрах вагітності можливо лише сповільнити розвиток патологічного процесу. Медикаментозна корекція порушень згортання крові на прегравідарному етапі, етапах ведення вагітності, розродження, у післяпологовий період повинна бути комплексною, патогенетично і клінічно обґрунтованою.

**Ключові слова:** вагітність, набуті та генетично зумовлені тромбофілії, тромбофілічні розлади, низькомолекулярні гепарини.

Тромбофілія – патологічний стан, що розвивається в результаті спадкових чи набутих аномалій в системі гемостазу і характеризується схильністю до розвитку тромбозу.

Вагітність є фактором ризику щодо розвитку тромбофілічних станів. Гестаційний період супроводжується фізіологічною гіперкоагуляцією і в 5–6 разів підвищує ризик тромбозів, що сприяє реалізації раніше безсимптомної тромбофілії [1]. До основних змін гемостазу під час вагітності відносять: збільшення тромбоцитарної активності, посилення прокоагулянтних властивостей ендотелю, збільшення вмісту факторів згортання крові, зниження антикоагулянтної активності [8]. Така індукція внутрішньосудинної системи гемостазу на фоні тромбофілічного стану клінічно проявляється тромбозами і акушерськими ускладненнями, а лабораторно визначається порушеннями різних ланок системи гемостазу. Також в умовах материнської і плодової тромбофілії відбувається порушення імплантації, проліферації трофобласта, плацентарної, росту плода, спостерігається розвиток системної ендотеліальної дисфункції, активація прозапальної відповіді і, як наслідок, створюються умови для розвитку акушерських ускладнень [4,6].

Набуті та вроджені аномалії гемостазу на сьогодні вважають провідною причиною розвитку акушерської патології в 70–75% випадків. Так, причини звичного невиношування вагітності у 55–62% випадків зумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів (15% – гор-

мональні причини, 10% – анатомічні, 7% – хромосомні аномалії, 6% – неясного генезу). У вагітних із тромбофілією часто мають місце і передчасні пологи. У більшості випадків передчасні пологи індуковані у зв'язку із розвитком прееклампсії, плацентарної дисфункції, внутрішньоутробної затримки розвитку плода, передчасним відшаруванням плаценти [2,5].

Перинатальний центр є профільним лікувальним закладом м. Києва щодо надання медичної допомоги вагітним із передчасними пологами, невиношуванням вагітності, антифосфоліпідним синдромом, плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода. Також в Перинатальному центрі працює консультативний кабінет, куди звертаються за допомогою жінки, що планують вагітність та мають тромбофілію або акушерські ускладнення в анамнезі, асоційовані із наявністю тромбофілії. Тому з'явилася необхідність створення локального протоколу надання медичної допомоги таким пацієнткам.

Локальний протокол «Планування, ведення вагітності та розродження жінок із тромбофілічними розладами різного генезу» розроблений на підставі наказу МОЗ України № 624 від 3.11.2008 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582, наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676» та № 626 від 8.10.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».

## Матеріально-технічне забезпечення

1. Гематологічний аналізатор.
2. Біохімічний аналізатор.
3. Коагулометр, аналізатор D-димерів.
4. Апарат УЗД із функцією доплерометрії.
5. Фетальний монітор.

**Призначено для:** лікарів акушерів-гінекологів, лікарів анестезіологів-реаніматологів, лікарів неонатологів.

**Мета:** поліпшення надання акушерської медичної допомоги жінкам із тромбофілічними розладами різного генезу.

**Шифр:** МКХ-10-R76.2

**Класифікація:**

*Генетично зумовлені (спадкові) тромбофілії:*

- дефіцит антитромбіну III;
- дефіцит протеїну C;
- дефіцит протеїну S;
- резистентність до активованого протеїну C, або мутація V фактора (Leidens мутація);
- мутація гена протромбіну G 20210 A;
- гіпергомоцистеїнемія (поліморфізм MTHFR C677T);
- поліморфізм гена інгібітора активатора плазминогену (PAI-1);
- поліморфізм 455 G/A в гені фібриногену.

*Набуті тромбофілії:*

- антифосфоліпідний синдром;
- гіперкоагуляція на фоні:  
\*гестозу;

\*екстрагенітальної патології (вади серця, захворювання нирок, печінки, гіпертензивний синдром, варикозне розширення вен, ендокринопатії: ожиріння, цукровий діабет, автоімунні захворювання, онкологічні захворювання);

- \*інфекційного процесу різної локалізації.

*Комбіновані форми тромбофілії* (поєднання декількох набутих і спадкових дефектів системи гемостазу).

**Клінічна частина**

**Критерії групи ризику жінок щодо розвитку тромбофілічних станів:**

- тромбоз глибоких вен в анамнезі;
- тромбоемболія легеневої артерії в анамнезі;
- вагітні старше 35 років із індукованою вагітністю, багатопліддям;
- вагітні із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі, плацентарними порушеннями, недостатнім ростом плода, тяжким гестозом, невдалими екстракорпоральними заплідненнями (ЕКЗ) в анамнезі;
- синдром втрати плода (один і більше самовільних викиднів в терміні 10 тиж і більше (включаючи вагітність, що не розвивається); антенатальна загибель плода; неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкого гестозу або плацентарних порушень; три і більше самовільних викиднів до 10 тиж вагітності).

**Обстеження вагітних груп ризику щодо розвитку тромбофілічних станів:**

- стандартний обов'язковий спектр клінічних, лабораторних, інструментальних обстежень вагітних;
- спеціальне лабораторне обстеження (табл. 1), що складається з першого (обов'язкового), другого (розширеного – за можливості), третього (поглибленого – за можливості) етапів;
- лабораторні та інструментальні обстеження, що регламентовані відповідними клінічними протоколами за наявності гестаційних ускладнень, що часто зустрічаються у вагітних із тромбофіліями (пізні гестози, затримка розвитку плода, загроза переривання вагітності або хибні перейми, антенатальна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти тощо).

У патогенезі акушерських ускладнень часто лежить поєднання тромбофілії з іншими факторами (інфекційними, гормональними). Тому важливим також є виключення або підтвердження та корекція інших причин акушерських ускладнень, асоційованих із тромбофілічними розладами.

Основні принципи **немедикаментозної профілактики** тромбозу:

1. Забезпечення адекватної фізичної активності. Фізичні вправи сприяють венозному відтоку від кінцівок. Скорочення м'язів стимулює продукцію важливого протитромботичного фактора – тканинного плазміногену.
2. Адекватна еластична компресія вен нижніх кінцівок за наявності венозної недостатності: забезпечується носінням медичного еластичного трикотажу I–II ступеня компресії.

**Прегравідарна медикаментозна підготовка** включає контроль за згортанням крові протягом 2 менструальних циклів до запліднення. Обсяг медикаментозної підготовки в кожному клінічному випадку планують індивідуально, лікування залежить від форми тромбофілії, клінічних проявів та результатів лабораторних досліджень.

**Антифосфоліпідний синдром (АФС)** – хронічний вазо-

оклюзивний процес із розвитком поліорганної ішемії, а в низці випадків і поліорганної недостатності, внаслідок рецидивного тромбоутворення в дрібних внутрішньоорганних судинах на фоні циркуляції в крові вовчакового антикоагулянту (ВА) та присутності антикардіоліпінових антитіл (АКА).

Первинний АФС (генетично-детермінований) – сімейні випадки, есенціальний (7–12%).

Вторинний АФС зумовлений автоімунними хворобами, хронічними інфекціями, онкопатологією, медикаментозним впливом тощо (88–93%).

Ризик втрати вагітності у жінок з АФС (за відсутності лікування та профілактики ускладнень) досягає 60% та більше.

Діагноз АФС встановлюють за наявності, як мінімум, одного клінічного та одного лабораторного критерію (табл. 2).

*Особливості системи гемостазу:* збільшення агрегації тромбоцитів, тромбоцитопенія, гіперкоагуляція в плазмовій ланці гемостазу (збільшення АЧТВ за наявності ВА).

Медикаментозну прегравідарну підготовку жінок проводять залежно від наявності чи відсутності різних лабораторних критеріїв та клінічних проявів АФС (табл. 3).

Ураховуючи стан фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, проводити прегравідарну підготовку жінок та вести вагітність як при встановленому АФС необхідно у випадку одноразового підвищення класичних маркерів АФС, не чекаючи дворазового підтвердження підвищення маркерів у 12-тижневий інтервал.

**Варіант 1**

Антифосфоліпідантитілонегативний (АФЛА-негативний) варіант АФС, при якому в анамнезі зареєстровані акушерські та клінічні прояви АФС, відсутні тромботичні ускладнення та класичні серологічні маркери – ВА та АКА. У сироватці крові у деяких пацієнтів можуть визначатися лише антитіла до  $\beta_2$ -глікопротеїну. Прегравідарна медикаментозна підготовка включає:

- низькомолекулярні гепарини підшкірно (НМГ) 1 раз на день: дальтепарин натрію в дозі 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 5000 МО (при масі тіла більше 80 кг), або еноксапарин натрію в дозі 0,2 мл (при масі тіла до 80 кг) та 0,4 мл (при масі тіла більше 80 кг), або беміпарин натрію 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 3500 МО (при масі тіла більше 80 кг);
- омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;
- фолієву кислоту 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: зниження чи нормалізація рівнів продуктів деградації фібрину (D-димери) та фібриногену, підвищення активності антитромбіну III, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії (перший раз через 2, потім через 4 тиж).

**Варіант 2 або 3**

За відсутності ВА та помірного (менше 20 МО/мл) або високого (більше 20 МО/мл) рівні АКА, без тромбозів та клінічних ознак АФС (в тому числі у вагітних без акушерської патології в анамнезі) або за наявності клінічних проявів АФС (у тому числі у вагітних, що мають акушерську патологію в анамнезі):

- при помірному або високому рівні АКА – ацетилсаліцилова кислота 75 мг/добу + НМГ підшкірно 1 раз на добу: дальтепарин натрію в дозі 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 5000 МО (при масі тіла більше 80 кг), або еноксапарин натрію в дозі 0,2 мл (при масі тіла до 80 кг) та 0,4 мл (при масі тіла більше 80 кг), або беміпарин натрію 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 3500 МО (при масі тіла більше 80 кг);
- омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;
- фолієву кислоту 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: АКА, зниження чи нормалізація рівнів продуктів деградації фібрину (D-димери) та

Необхідні лабораторні дослідження у вагітних з клінічними проявами тромбофілії\*

Етапи обстеження	Норма*	
Перший (обов'язковий) етап обстеження	<b>Загальний аналіз крові</b>	
	Кількість тромбоцитів	150–400×10 <sup>9</sup> /л
	Кількість еритроцитів	3,7–4,7×10 <sup>12</sup> /л
	Гематокрит	31,2–39,4%
	<b>Час згортання капілярної крові (за методом Моравица) –</b>	Початок: 2 хв, кінець: 4 хв
	<b>Коагулограма</b>	
	% протромбіну за Квіком	70–130%
	МНО	1,04–1,42
	АЧТВ	22–34 с
	Фібриноген за Клаусом	I триместр: 2,7–3,7 г/л, II триместр: до 4,7 г/л, III триместр: до 6,8 г/л, нормальні пологи до 6,9 г/л
	D-димер	I триместр: до 500 нг/мл, II триместр: до 1388 нг/мл, III триместр: до 1300 нг/мл; породіллі на 1-й день після вагінальних пологів – до 2560 нг/мл, породіллі на 1-й день після кесарева розтину – до 3180 нг/мл
	РКМФ (β-нафтоловий та етаноловий тест)	Відсутні або на рівні слабопозитивних проб
	<b>Біохімічне дослідження крові</b>	
	АСТ	5,0–34,0 ОД
АЛТ	5,0–34,0 ОД	
Загальний білок	60–85 г/л	
Альбуміни	28–40 г/л	
Другий (розширений) етап обстеження	Антитромбін III	85–110% (зниження на 50% від норми свідчить про високий ризик виникнення тромбозу, зниження активності на 15–20% під час вагітності – ознака тромбофілічного стану)
	РФМК (розчинний фібрин-мономерний комплекс)	3,38±0,02 мг/100 мл, із верхню межею норми 4,0 мг/100 мл
	<b>Визначення маркерів АФС</b>	
	Антифосфоліпідні антитіла М та G (в тому числі антикардіоліпінові)	> 10 U/ml – позитивний < 10 U/ml – негативний
	Вовчаковий антикоагулянт	< 1,2 – негативний > 1,2 – позитивний
	Антитіла до β <sub>2</sub> -глікопротеїну	0–10 МО/мл
	<b>Діагностика гіпергомоцистеїнемії</b>	
Гомоцистеїн	5,0–10,0 ммоль/л	
Третій (поглиблений) етап обстеження	<b>Виявлення генетичних поліморфізмів, асоційованих з ризиком розвитку тромбофілії</b>	
	F2-протромбін (фактор II згортання крові) F2:20210 G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризiku». Частота – 2–5%. Успадкування за автосомно-домінантним типом Підвищення рівня протромбіну в плазмі на 30%. Втрата плода в I триместрі, невиношування вагітності, фетоплацентарна недостатність, гестози, затримка розвитку плода, відшарування плаценти. Венозні тромбози, підвищення ризику післяопераційної смерті. Ішемічний інсульт, збільшення ризику розвитку тромбоемболії в 3 рази
	F5 (фактор V згортання крові) F5: 1691G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризiku». Частота – 2–3% Успадкування за автосомно-домінантним типом. Резистентність до активованого протеїну С. Втрата плода в II і III триместрах, тромбоз вен нижніх кінцівок, ТЕЛА, тромбози церебральних судин та ішемічний інсульт, артеріальні тромбози в молодому віці. У разі застосування гормональних контрацептивів ризик тромбозів підвищується в 6–9 разів
	F7 (фактор VII згортання крові) F7: 10976 G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризiku». Частота – 10–20% Зниження рівня фактора VII в крові на 30%. Двократне зниження ризику інфаркту міокарда. У новонароджених геморагічний діатез, кровотеча з пупкової ранки, слизової оболонки носа, травного тракту
	F13A1 (фактор XIII згортання крові) F13A1:9 G>T	G/G – «нейтральний» генотип. G/T, T/T – генотипи «ризiku». Частота – 12–20%. Зниження рівня фактора XIII в крові. Зменшення ризику венозного тромбозу, але підвищений – на фоні антикоагулянтної терапії. Геморагічний синдром, олігоспермія у гомозиготних чоловіків, гемартрози

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FGB – фібриноген (фактор I згортання крові) FGB: -455 G>A	G/G – «нейтральний» генотип. G/A, A/A – генотипи «ризик». Частота – 5–10%. Підвищення рівня фібриногену в крові на 10–30%. В 2,6 разу підвищений ризик інсульту з великою кількістю вогнищ ураження. Звичне невиношування вагітності, фетоплацентарна недостатність, гіпоксія плода
Серпін 1 (PAI-1) – антагоніст тканинного активатора плазміногену PAI-1: -675 5G>4G	5G/4G, 4G/4G – генотипи «ризик». Частота – 5–8% Підвищення рівня PAI-1 в крові, зниження фібринолітичної активності крові. Звичне невиношування вагітності, збільшення ризику розвитку важкого гестозу в 2–4 рази Гіпоксія, затримка розвитку і внутрішньоутробна смерть плода. Підвищений ризик коронарних порушень в 1,3 разу
ITGA2- $\alpha_2$ -інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену) ITGA2: 807 C>T	C/C – «нейтральний» генотип. C/T, T/T – генотипи «ризик». Частота – 8–15%. Підвищений ризик післяопераційних тромбозів. Зміна властивостей рецептора призводить до збільшення швидкості адгезії тромбоцитів. Підвищений ризик інфаркту міокарда (в 2,8 разу), ішемічного інсульту. Розвиток тромбоемболічних захворювань, постангіопластичні тромбози
ITGB3- $\beta$ -інтегрин (тромбоцитарний)	T/T – «нейтральний» генотип. C/T, C/C – генотипи «ризик». Частота – 20–30%. Низька ефективність терапії аспірином. Зміна властивостей рецептору призводить до гіперагрегації тромбоцитів. Підвищений ризик інфаркту міокарда, тромбоемболія. Посттрансфузійна тромбоцитопенія. Підвищений ризик втрати плода на ранніх термінах
Активність протеїну C	65–145%
Активність протеїну S	89–120%

Примітка: \*Референтні значення для обов'язкового етапу обстеження стандартизовані для клініко-діагностичної лабораторії Перинатального центру м. Києва. Референтні значення другого (розширеного) етапу обстеження можуть дещо відрізнятися в різних медичних лабораторіях; \*другий (розширений) та третій (поглиблений) етап обстеження має проводитись за можливості (враховуючи складність методів і доступність лише для певних медичних лабораторій).

фібриногену, підвищення активності антитромбіну III, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії (перший раз через 2, потім через 4 тиж).

### Варіант 4

При виявленні АКА і підвищенні в плазмі ВА від 1,2 до 2,0 ум.од. вірогідність тромбозу значно зростає. До нормалізації рівня ВА запліднення небажане. Призначають:

- ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу;
- НМГ підшкірно 1 раз на добу: дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО;
- імуноглобулін людський нормальний внутрішньовенно 25,0 мл через день (3 дози – при масі тіла до 55 кг, 4 дози – при масі тіла до 75 кг, 5 доз – при масі тіла понад 75 кг).

Через 26 днів – лабораторний контроль: розгорнута коагулограма (включаючи D-димер, антитромбін III), ВА, АКА, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.

При зменшенні АКА та ВА в 2 та більше разів запліднення можна планувати при проведенні медикаментозної терапії за схемою:

- ацетилсаліцилова кислота 75 мг/добу;
- НМГ підшкірно 1 раз на добу: дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО;
- омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;
- фолієва кислота 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: розгорнута коагулограма (включаючи D-димер, антитромбін III), ВА, АКА, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.

За відсутності ефекту необхідне проведення плазмаферезу після відміни НМГ та ацетилсаліцилової кислоти.

### Варіант 5

При значному підвищенні в плазмі ВА більше 2,0 ум.од. (вірогідність розвитку тромбозу досить велика!!!) запліднення в найближчі 6–12 міс слід відкласти. Показано поглиблене обстеження і лікування АФС. Планування вагітності можливе лише тільки при стійкій нор-

малізації рівня ВА (<1,2 ум.од.) протягом не менше 6–12 міс.

Схема лікування така сама, як і у варіанті 4. Але починати лікування необхідно з проведення плазмаферезу, після чого призначати ацетилсаліцилову кислоту, НМГ та курс імуноглобуліну.

*Використання глюкокортикоїдів* у схемі прегравідарної підготовки та під час вагітності рекомендоване у таких випадках (із урахуванням даних XII Міжнародного конгресу з АФС у 2007 р.):

- тромбоцитопенія, зумовлена АФС (преднізолон від 5 до 15 мг на добу);
- у всіх випадках вторинного АФС (дози преднізолону визначають важкістю основного захворювання);
- якщо попередня вагітність була втрачена при використанні традиційної терапії НМГ та ацетилсаліциловою кислотою (метилпреднізолон 4 мг 1 раз на добу у другу фазу менструального циклу – з другого дня після овуляції до 26–27-го дня, тест на вагітність позитивний – продовження застосування протягом I триместра і далі з послідовним зниженням дози протягом II триместра, тест негативний – терапія відміняється).

### Основні принципи медикаментозної терапії при АФС у вагітних

**Варіант 1. АФЛА-негативний варіант АФС**, при якому в анамнезі зареєстровані акушерські клінічні критерії АФС та гіперкоагуляційний синдром, відсутні тромботичні ускладнення і класичні серологічні маркери – ВА та АКА. У сироватці крові у деяких пацієнток можуть визначатись лише антитіла до  $\beta_2$ -глікопротеїну I. Протокол медикаментозної терапії наведений у табл. 2.

**Варіанти 2 та 3.** За відсутності ВА та помірного (менше 20 МО/мл) або високого (більше 20 МО/мл) рівні АКА, з наявністю або відсутністю тромбозів та клінічних ознак АФС (в тому числі у вагітних з або без акушерської патології в анамнезі) – табл. 3.



Діагностичні критерії АФС (за даними ІХ Міжнародного конгресу з АФС, Сідней, 2006 р.)\*

Критерії	Характеристика ознаки (критерію)
<b>Клінічні критерії</b>	
Судинний тромбоз	Один або більше клінічних епізодів артеріального, венозного тромбозів або тромбозу дрібних судин у будь-якому органі чи тканині. Тромбоз повинен бути підтверджений об'єктивними дослідженнями. Для гістологічного підтвердження тромбозу не повинно бути виражених запальних змін в судинній стінці
Патологія вагітності	Одна або більше нез'ясованих смертей морфологічного нормального плода (за даними УЗД та патологоанатомічного дослідження) в терміні 10 і більше тижнів гестації. Одні або більше передчасних пологів до 34 тиж вагітності, що перебігає із важким гестозом або плацентарною дисфункцією з народженням морфологічно нормального плода. Три і більше нез'ясованих послідовних переривань вагітності в термінах до 10 тиж із виключенням анатомічних та гормональних причин, а також хромосомних аномалій з боку батька та матері
<b>Лабораторні критерії</b>	
Вовчаковий антикоагулянт (ВА)	Визначається в плазмі у 2 або більше випадках з 12-тижневим проміжком. ВА визначають відповідно до рекомендацій субкомітету по ВА Міжнародної організації «Тромбоз та гемостаз»
Антитіла до кардіоліпіну (АКА)	Наявність ізотипів Іg G та/або ІgM в середніх або високих титрах в сироватці або плазмі в 2 і більше випадках із інтервалом не менше 12 тиж. Визначення АКА повинно проводитись за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Загальноприйнятим є оцінювати результати аналізу як «високопозитивні» (більше 60 МО/мл), «середньопозитивні» (20-60 МО/мл) або «низькопозитивні» (менше 20 МО/мл). Результати менше 10 МО/мл вважають негативними
Антитіла до $\beta_2$ -глікопротеїну I	Наявність антитіл до $\beta_2$ -глікопротеїну I ізотипів ІgG та/або ІgM (в титрах, що перевищують 99 перцентиль) в сироватці або плазмі в 2 та більше випадків з інтервалом не менше 12 тиж. Визначення антитіл слід проводити за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA)

\*Примітки експертів до тексту з критеріїв: експерти рекомендують окремо класифікувати пацієнтів із АФС відповідно до наступних критеріїв: I – наявність більше одного лабораторного критерію (будь-яка комбінація), IIa – наявність лише ВА, IIb – наявність лише АКА, IIc – наявність лише антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну.

**Варіант 4.** При помірному підвищенні в плазмі ВА – 1,2–2,0 ум.од. імовірність розвитку тромбозу значно збільшується. Медикаментозна корекція гемостазу наведена у табл. 6.

*Особливості використання антикоагулянтів непрямої дії у вагітних із АФС*

Антикоагулянти з непрямим механізмом дії, проникаючи через плацентарний бар'єр, створюють загрозу розвитку вроджених аномалій в період закладки основних органів та систем. Практичному лікарю слід попереджувати жінок, що отримують варфарин, про можливі ускладнення при його використанні під час вагітності. Однак часто у жінок, що отримували варфарин, вагітність настає незаплановано, і вони, не знаючи про вагітність, продовжують застосовувати варфарин. Звичайно, це не причина переривання вагітності, оскільки ризик розвитку ембріопатії до 5 тиж гестації надзвичайно низький. У такому випадку необхідні ретельне проведення першого і другого пренатального скринінгу та консультація лікаря-генетика. Єдиним абсолютним показанням до призначення варфарину у вагітних із АФС з 12-го та до 34–36-го тижня є наявність штучних протезів клапанів серця, а також поєднання АФС зі спадковими тромбофіліями (мутація фактора V Leiden, вроджений дефіцит інгібіторів згортання – антитромбіну III, протеїнів C, S та

ін.). В інших випадках використання кумадину (варфарину) або інших антикоагулянтів непрямої дії під час вагітності у пацієнок із АФС не показано.

#### Спадково зумовлені тромбофілії

Нещодавно пріоритетне місце серед причин ускладнень вагітності, асоційованих із тромбозами, посідав АФС. Однак останнім часом завдяки можливості діагностики низки генетично зумовлених дефектів гемостазу вдалося пояснити часті гестаційні ускладнення, що раніше відносили до ідіопатичних. Генетичні аномалії гемостазу відповідають за розвиток тромбозу у 80% випадків.

#### Гіпергомоцистеїнемія

Гіпергомоцистеїнемія може розвиватися внаслідок наявності генетичних факторів (поліморфізму гена MTH-FRC667T та CBS), а також може бути набутою. Гіпергомоцистеїнемія є значним незалежним фактором ризику виникнення тромбозу і зустрічається частіше, ніж ризик розвитку тромбозу, зумовленого іншими генетичними дефектами. Доведено збільшення ризику розвитку акушерських ускладнень при гіпергомоцистеїнемії у 2–3 рази [3].

Для виключення гіпергомоцистеїнемії проводять визначення рівня гомоцистеїну. Визначення рівня гомоцистеїну в крові як на етапі планування вагітності, так і під час

Таблиця 3

Варіанти АФС у пацієнок з акушерською патологією\*

Варіанти АФС	АКА	ВА	Клінічні критерії АФС
Варіант 1	-	-	+
Варіант 2	↑ або ↑↑	-	-
Варіант 3	↑ або ↑↑	-	+
Варіант 4	- або ↑ або ↑↑	1,5–2 ум.од.	- або +
Варіант 5	- або ↑ або ↑↑	>2 ум.од.	- або +

Примітка\*: «-» – тест негативний, «+» – тест позитивний, ↑ – помірне збільшення показника (до 25% від норми); ↑↑ – значне підвищення показника (більше ніж 25% від норми).

вагітності у пацієнок із обтяженим акушерським анамнезом (синдром втрати плода) вкрай актуальне, оскільки гіпергомоцистеїнемія є достатньо відомим фактором як венозних, так і артеріальних тромбозів, вад розвитку плода, а також унаслідок активації вільнорадикальних реакцій і формування оксидативного стресу – атерогенезу, пошкодження ендотелію і пов'язаних із ендотеліопатією ускладнень – гестозу, плацентарної дисфункції. У зв'язку із прямим активувальним впливом підвищеної концентрації гомоцистеїну на скорочення міометрію, гіпергомоцистеїнемія часто призводить до передчасного переривання вагітності.

Під час вагітності відзначається достовірне зниження концентрації гомоцистеїну. Нормальний вміст гомоцистеїну в плазмі 5–15 мкмоль/л. Залежно від рівнів гомоцистеїну розрізняють такі ступені тяжкості захворювання: легкий (15–30 мкмоль/л, середній (31–100 мкмоль/л), тяжкий (більше 100 мкмоль/л). Підвищення рівня гомоцистеїну до 100 мкмоль/л супроводжуються гомоцистеїнурією [7].

Призначення фолієвої кислоти та вітамінів групи В є єдиним доведеним методом зниження концентрації гомоцистеїну в якості профілактики акушерських ускладнень (фолієва кислота 4–6 мг/добу, вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> 1 мг/добу). Наступне визначення гомоцистеїну в крові слід провести через 4 тиж від початку терапії і за необхідності підвищити дозу фолієвої кислоти.

Для підтвердження генетичних факторів ризику спадкового тромбозу проводять генетичний аналіз поліморфізмів генів (нормальні та дефектні варіанти), що кодують фактори та компоненти системи гемостазу і призводять до їхнього аномального синтезу чи порушення функціональної активності (див. табл. 1).

Критеріями для обстеження пацієнок на спадкові дефекти гемостазу є такі дані анамнезу:

- сімейний анамнез – тромбоемболії у віці до 40 років у родичів;
- епізоди венозних та/або артеріальних тромбозів у віці до 40 років;
- рецидивні тромбози у пацієнтки та найближчих родичів;
- тромбоемболічні ускладнення під час вагітності, після пологів, при використанні гормональної контрацепції;
- повторні втрати вагітності, мертвонародження, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, відшарування плаценти;
- ранній початок прееклампсії, HELLP-синдром.

Прегравідарна медикаментозна підготовка з метою профілактики тромбоемболічних та акушерських усклад-

нень у пацієнок з генетичними формами тромбофілії включає наступне:

- НМГ підшкірно 1 раз на день в профілактичних дозах;
- омега-3-жирні кислоти 1000 мг двічі на добу перорально;
- фолієва кислота 4 мг/добу.

Лабораторний контроль: фібриноген, Д-димер, АТШ, тромбоцити крові, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.

Скринінг генетичних поліморфізмів тромбофілії (третій – поглиблений етап обстеження, табл. 1) у вагітних з обтяженим акушерським та тромботичним анамнезом та наявністю гіперкоагуляції та/чи активації внутрішньосудинного згортання крові під час даної вагітності дозволяє проводити бальну оцінку генетичних факторів ризику тромбозу [9] (табл. 7) і вносити відповідні корективи в тактику ведення таких пацієнок (табл. 8).

При підозрі на тромбофілію у вагітної за клінічними ознаками та анамнестичними даними, за наявності гіперкоагуляції та/або активації внутрішньосудинного згортання крові (позитивних тестах на молекулярні маркери тромбінемії та фібриноутворення), не чекаючи підтвердження діагнозу набуті чи генетично зумовлені тромбофілії та визначення її форми призначають комплексну терапію (табл. 2).

Клінічними критеріями протитромботичної профілактики у вагітних із тромбофілією є: зникнення ознак загрози переривання вагітності або хибних переймів, розвитку гестозу, відсутність тромботичних ускладнень, УЗД-контроль, доплерометрія матково-плацентарного кровотоку (табл. 9).

Безпечно та ефективно використання антикоагулянтів у вагітних ґрунтується не лише на наявності показань, але і на створенні умов для їхнього використання. Головними умовами для використання антикоагулянтів в акушерстві

Таблиця 4

Медикаментозна корекція гемостазу при вагітності і розродженні у акушерських пацієнок і з АФЛА-негативним варіантом АФС (варіант 1)

Час проведення	Режим призначення лікарських засобів	Лабораторний контроль
I триместр	Дальтепарин натрію в дозі 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 5000 МО (при масі тіла більше 80 кг), або еноксапарин натрію в дозі 0,2 мл (при масі тіла до 80 кг), або 0,4 мл (при масі тіла більше 80 кг), або беміпарин натрію 2500 МО (при масі тіла до 80 кг) та 3500 МО (при масі тіла більше 80 кг). Фолієва кислота 4 мг/добу	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, Д-димер, антитромбін III (за можливості)) кожні 2 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
II та III триместри	Сулодексид 600 ЛО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів, потім 250 ЛО перорально 2 рази на добу або призначення НМГ за схемою I триместра. Омега-3-жирні кислоти 1000 мг 2 рази на добу	Той самий (кожні 3–4 тиж) + АЧТЧ кожний місяць, + АКА та ВА у 20 та 30 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
Перед розродженням	Сулодексид, НМГ відмінити за добу до розродження	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, Д-димер, антитромбін III (за можливості)), аналіз сечі з метою діагностики гематурії

Медикаментозна корекція гемостазу при вагітності і розродженні у акушерських пацієнток і з АФЛА-позитивним варіантом АФС (варіант 2,3)\*

Час проведення	Режим призначення лікарських засобів	Лабораторний контроль
I триместр	Дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО. Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально. Фолієва кислота 4 мг/добу	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер, антитромбін III) кожні 2 тиж, АКА, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.
II та III триместри	Сулодексид 600 ЛО внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів, потім 250 ЛО перорально 2 рази на добу або призначення НМГ за схемою I триместра. Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально. Омега-3-жирні кислоти 1000 мг 2 рази на добу.	Той самий (кожні 3-4 тиж) + АЧТЧ кожний місяць, + АКА у 20 то 30 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії.
Перед розродженням	У 34 тиж гестації відмінити ацетилсаліцилову кислоту. Сулодексид та НМГ відмінити за добу до розродження. При значному підвищенні АКА преднізолон 1–1,5 мг/кг внутрішньовенно	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер), III (за можливості), аналіз сечі з метою діагностики гематурії

Примітка\*: призначення вагітним при варіантах 2 та 3 АФС глюкокортикоїдів під час підготовки до розродження патогенетично зумовлено наявністю помірного та значного підвищення АКА. При цьому необхідно враховувати побічні ефекти данного лікарського засобу на плід та організм вагітної.

Медикаментозна корекція гемостазу при вагітності і розродженні у акушерських пацієнток і з ВА-позитивним варіантом АФС (варіант 4)

Час проведення	Режим призначення лікарських засобів	Лабораторний контроль
I триместр	Плазмаферез. Дальтепарин натрію в дозі 5000 МО, або еноксапарин натрію в дозі 0,4 мл, або беміпарин натрію 3500 МО. Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально. Імуноглобулін людський нормальний внутрішньовенно 25,0 мл через день (3 дози – при масі тіла до 55 кг, 4 дози – при масі тіла до 75 кг, 5 доз при масі тіла понад 75 кг). Фолієва кислота 4 мг/добу	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер) кожні 2 тиж, АКА, ВА, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
II та III триместри	НМГ за схемою I триместра Ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу перорально Омега-3-жирні кислоти 1000 мг 2 рази на добу Імуноглобулін людський нормальний внутрішньовенно 25,0 мл через день (3 дози – при масі тіла до 55 кг, 4 дози – при масі тіла до 75 кг, 5 доз при масі тіла понад 75 кг). При підвищенні рівня ВА від 1,2 до 2 УО – преднізолон 30–60 мг/добу внутрішньовенно	Той самий (кожні 3 тиж) + АЧТЧ кожний місяць + ВА та АКА у 20 то 30 тиж, аналіз сечі з метою діагностики гематурії
Перед розродженням	У 34 тиж гестації відмінити ацетилсаліцилову кислоту НМГ відмінити за добу до розродження. При значному підвищенні АКА преднізолон 1-1,5 мг/кг внутрішньовенно	Тромбоцити, коагулограма (фібриноген, D-димер), III (за можливості) аналіз сечі з метою діагностики гематурії

є відсутність великої ранової поверхні, кровотечі, наявність повноцінного хірургічного гемостазу, а також відсутність ознак відшарування плаценти та хоріона (підтверджених УЗД).

У клінічній практиці може скластись також ситуація, коли показання до призначення антикоагулянтної терапії є, а умов для використання немає. Наприклад урази загрози викидня із відшаруванням ворсин хоріона, зумовленого АФС або генетичною тромбофілією, коли патогенетично зумовлено призначення НМГ. У такому випадку лікувальні заходи повинні бути спрямовані на швидке створення гематоми (антифібринолітики – наприклад, транексамова кислота 5–7 днів), зниження тонуусу матки (препарати прогестерону, спазмолітики). За відсутності зовнішньої кровотечі та наявності УЗД-ознак створення гематоми – призначають НМГ. У жінок із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти після розродження та зупинки кровотечі ризик тромбоемболічних ускладнень та мікроциркуляторні органи порушення зберігаються, що потребує і дозволяє проведення антикоагулянтної терапії.

### Розродження

У кожному випадку питання щодо методу розродження слід вирішувати індивідуально. Оперативне розродження погіршує патологію гемостазу, тому більш безпечним є ведення пологів через природні пологові шляхи. Важливим є використання під час розродження компресійного трикотажу.

НМГ відмінюють за 24 год до кесарева розтину або початку пологової діяльності. Вагітні, що отримують антикоагулянтну терапію, при проведенні епідуральної анестезії в пологах повинні знаходитись під постійним спостереженням. Перед проведенням регіонального знеболювання слід проводити такі скринінгові тести:

1. Підрахунок числа тромбоцитів. Рівень тромбоцитів  $100 \times 10^9$  вважається нижньою безпечною межею.
2. Визначення часу кровотечі.
3. Результати коагуляційних скринінгових тестів (АЧТЧ, % протромбіну за Квіком) повинні бути в межах норми.

При підозрі на спінальну гематому (прогресивну слабкість в ногах, порушення функцій кишечника та сечово-

Таблиця 7

Оцінювання ступеня ризику тромбоемболічних ускладнень та ускладнень вагітності, пов'язаних з порушеннями в системі гемостазу при вродженій тромбофілії (Айламазян Е.К., Баранова В.С., 2009 р.)

Генетичні фактори ризику		
Генетичний поліморфізм	Алель ризику	
	Гетерозигота	Гомозигота
F2 – протромбін (фактор II згортання крові) F2: 20210 G>A	3	4
F5 (фактор V згортання крові) F5: 1691G>A	3	4
FGB – фібриноген (фактор I згортання крові) FGB: -455 G>A	0	1
Серпін 1 (PAI-1) – антагоніст тканинного активатора плазміногену PAI-1:-675 5G>4G	1	2
ITGA2- $\alpha_2$ -інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену) ITGA2: 807 C>T	1	2
ITGB3- $\beta$ -інтегрин (тромбоцитарний рецептор фібриногену) ITGB3:1565T>C	1	2

Таблиця 8

Алгоритм діагностичних та лікувальних заходів під час вагітності при вродженій тромбофілії\*

Група ризику	Бали	Тактика ведення
Високий ризик	>,=4	Динамічний контроль показників згортання крові при вагітності. Призначення антикоагулянтної терапії (табл. 2) під контролем показників згортання крові
Помірний ризик	2–3	Корекція гемостазу при наявності порушень згортальної системи крові під час вагітності (табл. 2)
Низький ризик	0–1	Спостереження під час вагітності 1 раз на 4 тиж

*Примітки:* \*у низці випадків при стійких порушеннях системи згортання крові, зумовлених, як правило, комбінацією генетичних поліморфізмів, антикоагулянтна терапія призначається протягом усієї вагітності; \*антиагрегантна терапія (аспірин 75 мг на добу) показана при поліморфізмі тромбоцитарних рецепторів – синдромі «липких» тромбоцитів (ITGA2- $\alpha_2$ -інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену) ITGA2: 807 C>T) у групі пацієнок високого та помірному ризику, відмінюють аспірин за 3–5 днів до розродження; \*свіжозаморожена плазма (СЗП) містить всі плазматичні фактори згортання крові, а також фізіологічні антикоагулянти (антитромбін III, протеази C та S (препарат Октаплекс)) та компоненти фібринолізу (плазміноген), що використовують у процесі тромбоутворення. Використання гепарину при дефіциті антитромбіну III при гіперкоагуляції без одночасного введення СЗП (10 мл/кг) неефективно, оскільки при дефіциті антитромбіну III він не діє на фактори прокоагулянтної ланки гемостазу.

Таблиця 9

Основні лабораторні критерії контролю антикоагулянтної терапії

Препарат	Критерії контролю гемостазиограми	
	Досліджуваний показник	Необхідне значення
НФГ (гепарин) гепаріноїди (сулодексид)	АЧТЧ, час згортання крові	В 1,5 разу вище за норму, час згортання крові в межах нормальних фізіологічних значень для вагітних
НМГ (дальтепарин натрій, еноксапарин натрій, надропарин кальцій)	D-димер	I триместр – до 500 нг/мл, II триместр: до 1388 нг/мл, III триместр – до 1300 нг/мл
Непрямі антикоагулянти (варфарин)	МНО	Від 2 до 3
НФГ, гепаріноїди, НМГ, непрямі антикоагулянти	Фібриноген, кількість тромбоцитів, еритроцитів, гематокрит, печінкові трансамінази, протеїни крові	У межах нормальних фізіологічних значень для вагітних

го міхура, поява болю у спині) є необхідним підтвердження діагнозу (МРТ) та хірургічне лікування.

#### Ведення післяпологового періоду

У післяпологовий період пацієнткам із тромбофілією антикоагулянтну профілактику венозної тромбоемболії відновлюють через 8–12 год після розродження за умови відсутності кровотечі та не раніше ніж через три години після видалення епідурального катетеру у випадку використання епідуральної анестезії. Для профілактики тромбозів використовують НМГ в профілактичній дозі; для пацієнок із доведеним тромбозом використовують терапевтичні дози НМГ.

Тривалість профілактики венозної тромбоемболії не менше 10 днів. Оцінювання системи гемостазу проводять на 3–5-у добу після пологів і через 2 тиж після відміни антитромботичних препаратів.

При підвищеній концентрації у крові АФА та/або ВА з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень необхідно призначати преднізолон протягом 2 тиж у дозі 5–10 мг. Після виписки з пологового стаціонару додому пацієнтку направляють для подальшого спостереження і лікування до лікаря-ревматолога.

#### Рекомендації при виписці

Жінкам із обтяженим акушерським та тромботичним анамнезом, що входять у групу ризику щодо розвитку тромботичних станів під час наступних вагітностей, при виписці повинні бути надані чіткі рекомендації щодо проведення пре-концепційної підготовки. Такі жінки мають бути інформовані щодо необхідності консультації лікаря акушера-гінеколога на прегравідарному етапі із проведенням спектра лабораторних досліджень (табл. 1) та медикаментозної корекції протягом двох менструальних циклів до вагітності, що планується.



**Планирование, ведение беременности и родоразрешение женщин с тромбофилическими расстройствами различного генеза**

**С.И. Жук, В.В. Белая, И.В. Ус, И.Н. Атаманчук**

**Planning, prenatal care and delivery in women with thrombophilic disorders of various origins**

**S.I. Zhuk, V.V. Bila, I.V. Us, I.M. Atamanchuk**

Врачу акушеру-гинекологу, который занимается ведением беременности и родоразрешением женщин с тромбофилическими расстройствами, необходимо иметь полную информацию о наличии клинических акушерских проявлений тромбофилий и состоянии системы гемостаза у таких пациенток. С клинической точки зрения для диагностики тромбофилий важным является комплексная оценка анамнестических, клинических и лабораторных данных, что позволяет правильно оценить риск развития осложнений, своевременно провести профилактические мероприятия и назначить необходимую терапию. Проведение профилактики, направленной на предупреждение реализации тромботических и нетромботических эффектов тромбофилий на преемственном этапе является наиболее эффективным. При наличии клинически развитых акушерских осложнений во II и III триместрах беременности возможно только замедлить развитие патологического процесса. Медикаментозная коррекция нарушений свертывания крови на преемственном этапе, этапах ведения беременности, родоразрешения, в послеродовой период должна быть комплексной, патогенетически и клинически обоснованной.

**Ключевые слова:** беременность, приобретенные и генетически обусловленные тромбофилии, тромбофилические расстройства, низкомолекулярные гепарины.

Obstetrician – gynecologist who is engaged in the conduct of pregnancy and delivery in women with thrombophilic disorders must have full information on the presence of clinical obstetric manifestations of thrombophilia and hemostasis in these patients. From a clinical point of view, important for the diagnosis of thrombophilia is a comprehensive assessment of medical history, clinical and laboratory data that allow us to estimate the risk of complications in a timely manner to carry out preventive measures and prescribe the necessary treatment. Prophylaxis aimed to prevent the implementation of thrombotic and unthrombotic effects of thrombophilia in the preconception stage is the most effective. In the presence of clinical development of obstetric complications in the second and third trimesters of pregnancy can only slow the disease process. Drug correction of coagulation disorders on pregravidal stage, stages of pregnancy, delivery and the postpartum period should be comprehensive, pathogenesis and clinically justified.

**Key words:** pregnancy, acquired and genetically determined thrombophilia, thrombophilic disorders, low molecular weight heparins.

**Сведения об авторах**

**Жук Светлана Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

**Белая Виктория Владимировна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-45. E-mail: bilaviktoria@rambler.ru

**Ус Ирина Владимировна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irina\_us@list.ru

**Атаманчук Ирина Николаевна** – Клиника генетики репродукции «Виктория», 04070, г. Киев, ул. Почайнинская, 70; тел.: (067) 992-07-52. E-mail: iatamanchuk@ukr.net

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С., Зайнулина М.С., Глотов А.С. Тромбофилия как фактор риска акушерской патологии // Врач. – 2008. – № 10. – С. 97–101.
2. Жук С.І., Ус І.В., Атаманчук І.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми // Здоров'я України. – 2012. – № 4 (8). – С. 28.
3. Жук С.І., Чечуга С.Б. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики і лікування гіпергомоцистеїнемії в жінок з невиношуванням вагітності // Жіночий лікар. – 2008. – № 5. – С. 14.
4. Линников В.И. Профилактика осложнений беременности, обусловленных тромбофилией // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 96–98.
5. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Хизроева Д.Х., Донина Е.В., Акиншина С.В. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. – М.: «Триада-Х», 2008. – 152 с.
7. Сенчук А.Я. Наследственные и приобретенные тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. – К.: Новый друк, 2003. – 84 с.
8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невиношение беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
9. Тромбофилии в акушерской практике: методические рекомендации / Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Глотов А.С. – 3-е изд., перераб и доп. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 56 с.

Статья поступила в редакцию 20.11.2013