



Ксенія Хажиленко

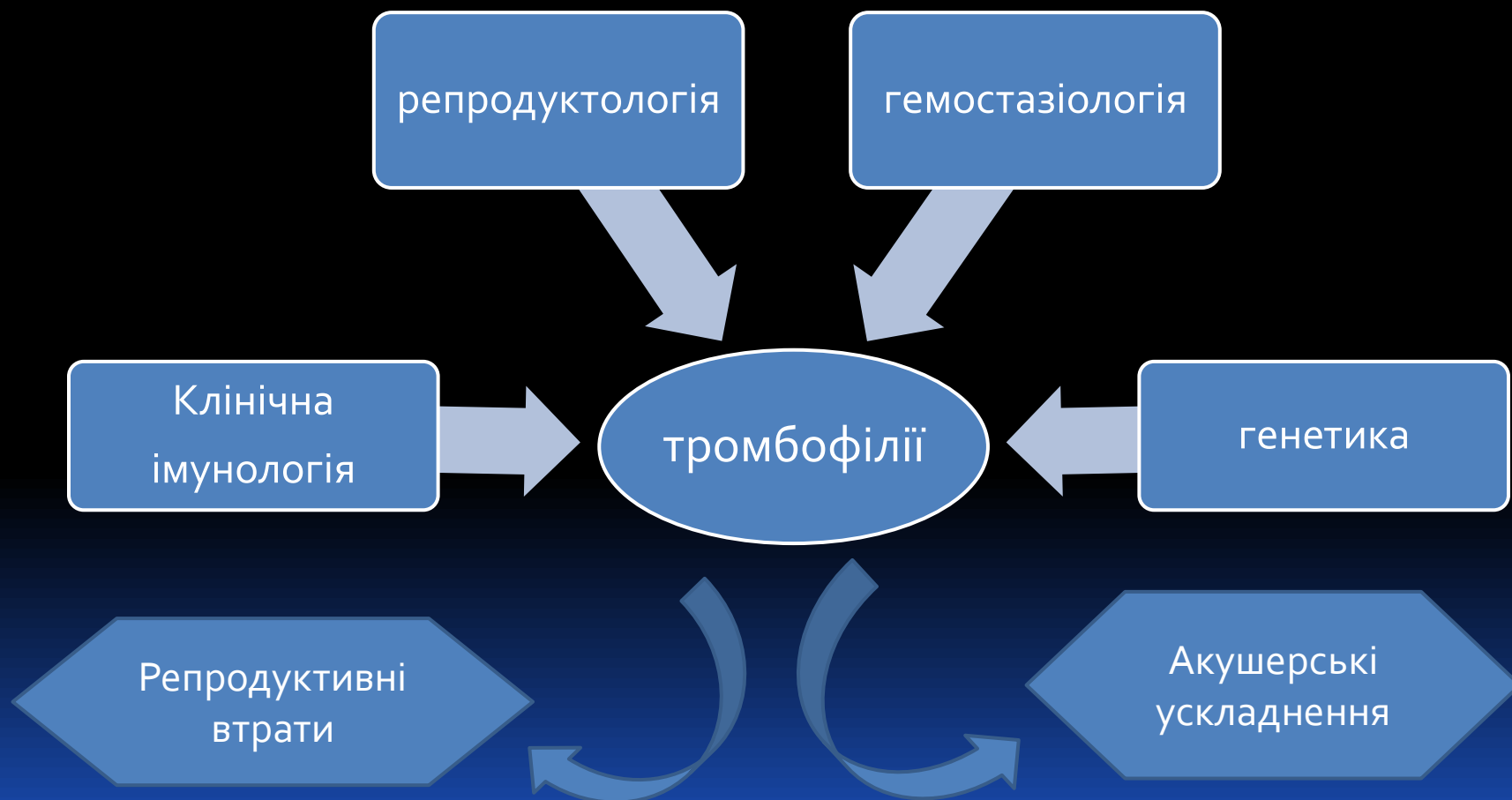
ГЕМОСТАЗІОЛОГІЯ РЕПРОДУКЦІЇ

Питання патології гемостаза впродовж вагітності

- Складність розуміння
- Які тести робити?
- Де робити?
- Доказова база
- Рекомендована оцінка ризику
- Існуючі довідники/протоколи з
тромбопрофілактики, контраверсії
- Відповідальний за призначення лікування



Дослідження значення тромбофілій в клінічній практиці



Асоціація між ускладненнями вагітності та тромбофіліями OR(95%CI)

Тип мутації	Втрати I триместр	ЗНБ	Пізні втрати	ПЕ	ПВНRP	СЗРП
FV Leiden AA	2.49(1.24-5.00)	NA*	1.98(0.40-9.69)	1.87(0.44-7.88)	8.43(0.41-171.2)	4.64(0.19-115.68)
FV Leiden GA	1.68(1.09-2.58)	1.91(1.01-3.61)	2.06(1.10-3.86)	2.19(1.46-3.27)	4.70(1.13-19.59)	2.68(0.59-12.13)
F II GA	2.49(1.24-5.00)	2.7(1.37-5.34)	2.66(1.28-5.53)	2.54(1.52-4.23)	7.71(3.01-19.76)	2.92(0.62-13.7)
MTHFR C677T TT	1.40(0.77-2.55)	0.86(0.44-1.69)	1.31(0.89-1.91)	1.37(1.07-1.76)	1.47(0.40-5.35)	1.24(0.84-1.82)
AT III дефіцит	0.88(0.17-4.48)	NA*	7.63(0.3-19.36)	3.89(0.16-7.19)	1.08(0.06-18.12)	NA*

NA* - дані відсутні

Robertson L. et al. 2005 Trombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematology 2005

Асоціація між ускладненнями вагітності та тромбофіліями OR(95%CI)

Тип мутації	Втрати I триместу	ПНБ	Пізні втрати	ПЕ	ПВНRP	СЗРП
Протеїн С дефіцит	2.29(0.2-26.43)	NA*	3.03(0.24-38.5)	5.15(0.26-10.2)	5.93(0.23-15.58)	NA*
Протеїн S дефіцит	3.55-0.35-35.7)	NA*	20.09(3.7-99.1)	2.83-0.76-10.5)	2.11(0.47-9.44)	NA*
АКЛА	3.4(1.33-8.68)	5.05(1.82-14.0)	3.30(1.62-6.70)	2.73(1.65-4.51)	1.42(0.42-4.77)	6.91(2.7-17.68)
ВА	2.97(1.03-9.76)	NA*	2.38(0.81-6.98)	1.45(0.7-4.61)	NA*	NA*
↑ Гомоцистеїн	6.25(1.37-28.4)	4.21(1.28-13.8)	0.98(0.17-5.55)	3.49(1.21-10.1)	2.40(0.36-15.89)	NA*

Robertson L. et al. 2005 Trombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematology 2005

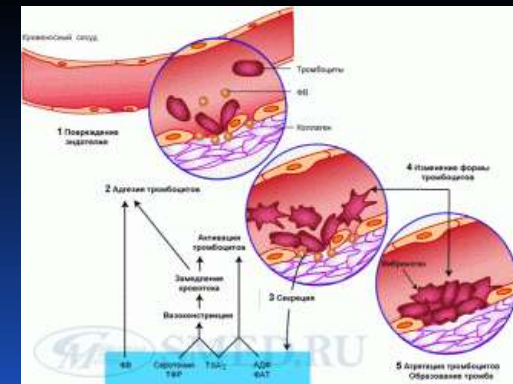
Посібники з антитромботичної терапії

- Висновки експертів ASRM з обстеження та лікування звичного невиношування вагітності, 2012
- Венозний тромбоемболізм, тромбофілія, антитромботична терапія і вагітність: Посібник Американського коледжа торакальних лікарів, 2012
- Посібник з ведення кардіоваскулярних захворювань під час вагітності Європейського товариства кардіологів, 2011
- Накази МОЗ №329, 624, 626



Компоненти системи гемостаза

- 1. Судинно – тромбоцитарний (судини з навколишньою тканиною, тромбоцити)
- 2. Коагуляційний (кофактори та фактори згортання, фосфоліпіди, іони кальція)
- 3. Фізіологічні антикоагулянти (первинні: антитромбін III, протеїни S, C, кофактор гепарина II, TFPI, вторинні: продукти деградації фібриногена і фібрин)
 - 4. Система фібринолізу



Методи дослідження системи гемостаза

- Судинно-тромбоцитарний компонент:
кількість тромбоцитів,
час кровотечі та згортання, індукована
агрегація тромбоцитів
- Плазмова ланка: АПТЧ, ПТЧ (по Квіку), ТЧ,
фібриноген
- Фібриноліз: лізіс еуглобинового згортка,
концентрація плазміногена та його
активаторів
- Тести активації згортання:
Д-дімер, РФМК

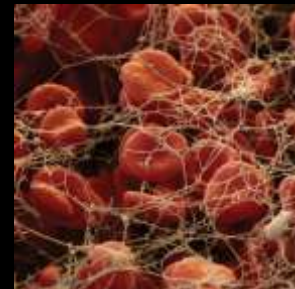


Первинний лабораторний скрінінг тромбофілій та відбір груп ризику для профілактики тромбозів та ТЕЛА

- Гемореологія
- Кількість тромбоцитів (більше $500 \times 10^9/\text{л}$).
- Активація та гіперагрегація тромбоцитів.
- АПТЧ,
- Концентрація фібриногена (більше 5 г/л).
- Рівень фактора VIII (більше 150%).
- Рівень РФМК в плазмі (більше 10 мг%).
- Активність антитромбіна III (менше 70%).
- Рівень протеїна С и S (МНВ менше 0,8).
- Вовчаковий антикоагулянт (наявність).
- Рівень гомоцистеїна (більше 11 мкг/мл).
- Порушення фібринолізу (зниження плазміногена та його активаторів, підвищення інгібіторів PAI-1; 2-антіплазміна).
- ПЛР – діагностика (мутації Лейден, протромбіна)



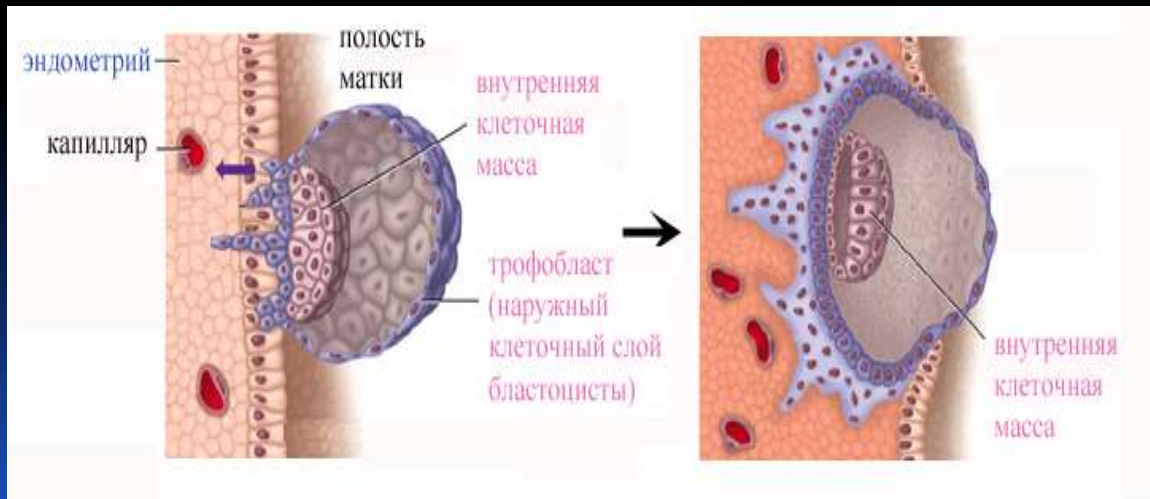
Зміни гемостаза впродовж вагітності



- Збільшення рівня прокоагулянтних факторів: фібриногена, факторів II, V, VII, VIII, IX, X
- Зниження фібринолітичної активності: підвищення PAI-1 PAI-2,
- Зниження антикоагулянтної активності: підвищення резистентності до APC, зменшення протеїна S
- Підвищення фактора адгезії Віллебранда
- Підвищення концентрації дериватів фібриногена – продуктів деградації фібрину і фібриногена, розчинних фібрин-мономерних комплексів

Механізм імплантаційних втрат

- Надмірна активація згортання крові,
- Дисбаланс в стані згортаючої і протизгортаючої систем, ендотеліопатія,
- локальні геморагії та мікротромби в ділянці інвазії бластоцисти



Причини тромбофілічних станів.

Набуті порушення
(антифосфоліпідні антитіла,
гіпергомоцистеїнемія, штучні клапани)

Змішані форми



тромбофілія

Ятрогенні

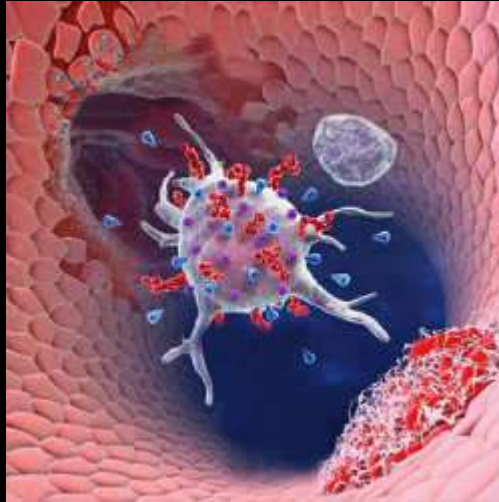
Генетичні форми

Гіпергомоцистеїнемія

- Діагностика: гіперагрегація тромбоцитів. Інші показники коагулограми не достовірні
- Лікування: вітамінно-мінеральні комплекси за 3 місяці до планованої вагітності та впродовж 1-го триместру (?). Антиагреганти впродовж вагітності
- Контроль гомоцистеїну в крові одноразово у кожному триместрі вагітності



Антифосфоліпідний синдром



симптомокомплекс, що включає рецидивуючи тромбози (артеріальний та/або венозний), акушерську патологію

Мішені АФЛА

- Судинний ендотелій
- Тромбоцити



Пошук антифосфоліпідних антитіл

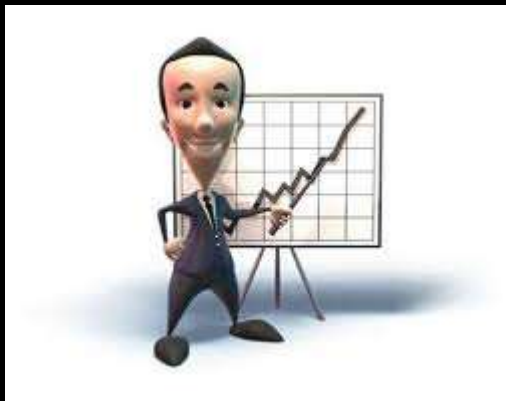
Фосфоліпіди

- **Кардіоліпін**
- Фосфатіділсерін
- Фосфатіділетаноламін
- Фосфоінозитол
- Фосфатіділсерін
- Фосфатіділглицерол

Фосфоліпид-зв'язуючі білки (кофактори):

- **В2-глікопротеїн**
- Активований протеїн С
- Аннексін А5
- Фактори згортання Ха, ХІІ, Va
- Промбін S
- Тромбомодулін
- Кініногени





Лабораторні критерії АФС

- виявлення в крові антитіл до кардіоліпіну та/або β 2-глікопротеїну класів G /M в середніх або високих титрах (≥ 40 GPL) - двічі з інтервалом не менше 12 тижнів
- ВА, що виявляється в плазмі принаймні двічі впродовж 12 тиж

Клінічні критерії АФС

- Акушерська патологія:
 - один епізод або більше нез'ясованої загибелі морфологічно нормального плоду після 10 тиж;
 - один епізод або більше передчасних пологів морфологічно нормальним плодом до 34 тижнів на тлі важкої прееклампсії або ПН
 - три епізоди та більше нез'ясованих послідовних спонтанних абортів до 10 тиж.

Пацієнтка 3.

- Анамнез: антенатальна загибель плода 40 тиж, передчасні пологи 34 тиж, передчасні пологи 34 тиж.
- Обстеження: АФА позитивні в середньому титрі, носій гетерозиготної мутації MTHFR, рівень гомоцистеїна в нормі
- Діагноз :АФЛС, сумнівний.
- Антикоагулянтна терапія до пологів
- Пологи вчасні, антикоагулянтна терапія 6 тиж після пологів



Поліморфізми генів гемостаза



- * MTHFR C677T,
- * FV Leiden G1691A,
- * протромбін G20210A,
- * поліморфізми генів

системи фібриноліза (PAI-1), фактора XIII , фактора Хагемана, фібриногена

*поліморфізми генів тромбоцитарних рецепторів: GpIa , GpIIa , GpIb ,

*поліморфізми генів рецептора ангіотензина II 1-го типа , АПФ I/D, гена ангіотензиногена 1-го типа

Дослідження Habenox, 2011

Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia

HABENOX*: A randomised multicentre trial

Jantien Visser¹; Veli-Matti Ulander²; Frans M. Helmerhorst¹; Katja Lampinen³; Laure Morin-Papunen⁴; Kitty W. M. Bloemenkamp¹; Risto J. Kaaja²

¹Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Oulu University Hospital, Oulu, Finland

Summary

Recurrent miscarriage affects 1–2% of women. In more than half of all recurrent miscarriage the cause still remains uncertain. Thrombophilia has been identified in about 50% of women with recurrent miscarriage and thromboprophylaxis has been suggested as an option of treatment. A randomised double-blind (for aspirin) multicentre trial was performed among 207 women with three or more consecutive first trimester (<13 weeks) miscarriages, two or more second trimester (13–24 weeks) miscarriages or one third trimester fetal loss combined with one first trimester miscarriage. Women were analysed for thrombophilia. After complete work-up, women were randomly allocated before seven weeks' gestation to either enoxaparin 40 mg and placebo (n=68), enoxaparin 40 mg and aspirin 100 mg (n=63) or aspirin 100 mg (n=76). The primary outcome was live-birth rate. Secondary outcomes were pregnancy complications, neonatal outcome and adverse effects. The

trial was ended prematurely because of slow recruitment. A live birth rate of 71% [relative risk (RR) 1.17, 95% confidence interval (CI) 0.92–1.48] was found for enoxaparin and placebo and 65% [RR 1.08, 95% CI 0.83–1.39] for enoxaparin and aspirin when compared to aspirin alone (61%, reference group). In the whole study group the live birth rate was 65% (95% CI 58.66–71.74) for women with three or more miscarriages (n=204). No difference in pregnancy complications, neonatal outcome or adverse effects was observed. No significant difference in live birth rate was found with enoxaparin treatment versus aspirin or a combination of both versus aspirin in women with recurrent miscarriage.

Keywords

Pregnancy, clinical trials, heparins/LMWH, thrombophilia

Correspondence to:

R. J. Kaaja
Department of Obstetrics and Gynaecology
Helsinki University Hospital
Haartmaninkatu 2, 00290 Helsinki, Finland
Tel.: +358 9 4711, Fax: +358 9 47172812
E-mail: Risto.Kaaja@hus.fi

Received: May 31, 2010

Accepted after major revision: November 2, 2010

Prepublished online: November 23, 2010

doi:10.1160/TH10-05-0334

Thromb Haemost 2011; 105: 295–301

* Trial registration number NCT0095962.

Introduction

Recurrent miscarriage has commonly been defined as three or more consecutive spontaneous pregnancy losses (1). Approximately 10–15% of all conceptions end up in a miscarriage, which is mostly due to chromosomal abnormalities. About 1–2% of women suffer from recurrent miscarriage, having a major impact on their lives (2, 3). The cause appears to be multifactorial, such as uterine anomalies, endocrine disorders, immunological causes, infections, chromosomal abnormalities and maternal autoimmune

Subsequently, interventions with thromboprophylaxis for prevention of recurrent miscarriage have been proposed (7–9). The idea of using low-molecular-weight heparin (LMWH) and aspirin in women with recurrent miscarriage came from the positive effect found in women with antiphospholipid syndrome, which has also been associated with risk of thrombosis (10, 11). Nevertheless, insufficient evidence for the use of anticoagulants for women with unexplained pregnancy loss was found in two systematic reviews (12, 13). Additionally, LMWH has been identified, besides the anticoagulant mechanism, to have also an anti-inflammatory and im-



Висновки робочої групи ASRM 2012

ASRM PAGES

Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

The majority of miscarriages are sporadic and most result from genetic causes that are greatly influenced by maternal age. Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined by two or more failed clinical pregnancies, and up to 50% of cases of RPL will not have a clearly defined etiology. (Fertil Steril® 2012;90:1103–11. ©2012 by American Society for Reproductive Medicine.)

Earn online CME credit related to this document at www.asrm.org/learn

Discuss: You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <http://fertstertforum.com/goldsteinj-evaluation-treatment-recurrent-pregnancy-loss-committee-opinion/>



Use your smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now.*

* Download a free QR code scanner by searching for "QR scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.

Inherited Thrombophilias

Screening for inherited thrombophilias (specifically, factor V Leiden and the prothrombin gene mutations, protein C, protein S, and antithrombin deficiencies) may be clinically justified when a patient has a personal history of venous thromboembolism in the setting of a non-recurrent risk factor (such as surgery) or a first-degree relative with a known or suspected high-risk thrombophilia. Although an association between hereditary thrombophilias and fetal loss has been suggested [51, 52], prospective cohort studies have failed to confirm this [53, 54]. Routine testing of women with RPL for inherited thrombophilias is not currently recommended [24, 55].

Критерії оцінки ризику ускладнень (Макацарія А.Д., Біцадзе В.О, 2006)

- Наявність АФА, мутації FV Leiden, протромбіна G20210A, гіпергомоцистеїнемії, ті комбінацій
- 3 гомозиготних генетичних поліморфізми
- 5 гетерозиготних генетичних поліморфізми

Оцінка ризику тромбофілічного поліморфізму (М.С.Зайнуліна, В.С.Баранов з соавт., 2009г)

	гомозигота	гетерозигота
Мутація FVЛейден	4	3
Мутація протромбіна G 20210A	4	3
Полиіморфізм в гені фібриногена	1	0
Поліморфізм в гені 4G\5G PAI-1	2	1
Поліморфізм в гені метілентетрагідрофолат- редуктази МТГФР C677T	3	2
Поліморфізм GP IIIa1565 T\C	2	1
Поліморфізм GPIa 807C\T	2	1
Сумарна оцінка 4 и більше бала - високий ризик		

Дослідження Habepox 2011

- Група високого ризику: АКЛА в високому титрі, ВА, гомозиготна мутація FV Leiden, дефіцит антитромбіна
- Група низького ризику: АФА в низькому титрі, інші поліморфізми



Мультифакторна тромбофілія?



- АФА в низькому або середньому титрі у поєднанні з мутаціями генів гемостаза
- Поєднання гетерозиготних мутацій
- Наявність ВТЕ родичів 2-3 ступеню та далі, відсутність даних з родословної

Пацієнтка С.



- Анамнез: 3(!) антенатальні загибелі плоду 30-32 тиж на тлі важкої прееклампсії
- АФА, ВА – негативні. ДНК тромбофілії не обстежена (дослідження ще не проводилось) Розгорнута гемостазіограма до вагітності – норма.
- З початком вагітності – гіперагрегація тромбоцитів, зниження ФЛА.
- Лікування: еноксапарін + аспірин, далі переведена на сулодексід до пологів та в післяпологовому періоді.
- Пологи вчасні фізіологічні

Діагностика генетичних поліморфізмів при ЗНБ

На підставі результату
молекулярно-генетичного дослідження № 179-НВ
виконаного Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України, згідно Договору № 18/13
про надання послуг з молекулярно-генетичних досліджень від 18.12.2012р., укладеного між
ТОВ «ІсІда-ІVF» та Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України,
Встановлено:

виявлені наступні генотипи за досліджуваними локусами:

Ген	Продукт гену	Поліморфізм	Генотип
<i>GSTP1</i>	Глутатіонтрансфераза класу π	A313G	AG
<i>CYP1A1</i>	Цитохром P-450 1A1	T6235C	TT
<i>FII</i>	Фактор II згортання крові	G20210A	GG
<i>FV</i>	Фактор V згортання крові	G1691A	GG
<i>FVII</i>	Фактор VII згортання крові	G10976A	GA
<i>MTHFR</i>	5,10-метилентетрагідрофолат редуктази	C677T	CC
<i>GP1α</i>	Рецепторний глікопротеїн 1 α	C807T	TT
<i>ESR1</i>	Естрогеновий рецептор α	-351 A/G	AA
<i>ESR1</i>	Естрогеновий рецептор α	-397 C/T	TT
<i>eNOS</i>	Ендотеліальна NO-синтаза	4a/4b	4a4b
<i>ACE</i>	Ангіотензин-перетворюючий фермент	I/D	ID
<i>IL-8</i>	Інтерлейкін-8	C781T	CC
<i>IL-10</i>	Інтерлейкін 10	-592 C/A	CC
<i>IL-10</i>	Інтерлейкін 10	-1082 G/A	GG
<i>ADRB2</i>	β2-адренорецептор	C79G	GG

Виявлено алель ризику 313G гена *GSTP1* в гетерозиготному стані (AG).
Виявлено алель 10976A гена *FVII* в гетерозиготному стані (GA), асоційований зі зниженою активністю фактора VII.
Виявлено алель ризику 807T гена *GP1α* в гомозиготному стані (TT).
Виявлено алель ризику -351A гена *ESR1* в гомозиготному стані (AA).
Виявлено алель ризику -397T гена *ESR1* в гомозиготному стані (TT).
Виявлено алель ризику 4a гена *eNOS* в гетерозиготному стані (4a4b).
Виявлено алель ризику D гена *ACE* в гетерозиготному стані (ID).
Виявлено алель ризику 781C гена *IL-8* в гомозиготному стані (CC).
Виявлено алель ризику 79G гена *ADRB2* в гомозиготному стані (GG).

Антитромботичні засоби

1. Антагоністи вітаміна К: - варфарін (D)
 - аценокумарол (D)
 - феніндіон (D)
2. Нефракціонований гепарин (B)
3. Низькомолекулярні гепарини: - беміпарин (B)
 - дальтепарин (B)
 - надропарин (B)
 - еноксапарин (B)
4. Гепаріноїди : - сулодексид (B)
 - пентозан (C)
5. Селективні інгібітори Ха
 - фондапаринукс
 - рівароксабан
6. Прямі інгібітори тромбіна: дабігатран



Чинники ризику ВТЕ (RCOG, 2009)

Передіснуючи (постійні)

- Рецидиви тромбоемболії в минулому
- Тромбоемболії неспровоковані
- Супутні захворювання
- Тромбоемболія спровокована
- Спадковий анамнез тромбоемболії
- Встановлена тромбофілія
- Вік > 35 років
- Ожиріння (ІМТ >30)
- Вагітність ≥ 3
- Паління
- Велики варикозні вени



Чинники ризику ВТЕ (RCOG, 2009)

Акушерські

- Прееклампсія
- Зневоднення (блювання, СГЯ)
- Багатоплодова вагітність
та використання ДРТ
- Кесарів розтин
- Тривалість пологів >24 год.
- Післяпологова кровотеча (>1 л
або гемотрансфузія)



Чинники ризику ВТЕ (RCOG, 2009)

Транзиторні



- Поточна системна інфекція
- Імобілізація
- Хірургічні втручання під час вагітності або в перші 6 тиж. після пологів

Групи ризику серед вагітних

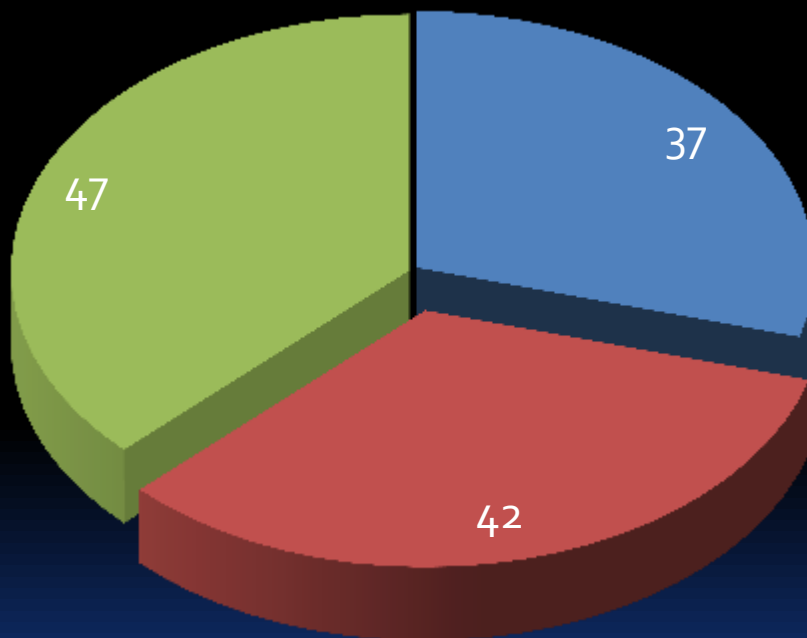
Ризик	Визначення	Превентивні заходи
Високий	▪ Попередні рецидивуючи тромбоемболії(>1) ▪ Попередні тромбоемболії неспровоковані або пов'язані з естрогенами ▪ Попередня тромбоемболія + тромбофілія або сімейний анамнез	Профілактика НМГ до пологів та впродовж 6 тижнів після пологів Компресійний трикотаж до , під час та після пологів
Помірний	▪ Три та більше чинників ризику, крім тих, що перераховані вище ▪ Два або більше чинника ризику, крім перерахованих в розділі «високий ризик», якщо пацієнтка знаходиться в стаціонарі	Розглянути питання призначення НМГ до пологів. Профілактика після пологів – не менше 7 днів. Компресійний трикотаж
Низький	▪ Менше 3 чинників ризику	Рання активація та запобігання зневодненню

Аналіз згортаючої та протизгортаючої систем під час вагітності у пацієнтів групи ризику

- оцінка судинно-тромбоцитарного гемостаза: кількість та агрегація тромбоцитів
- оцінка плазменої ланки гемостаза: АПТЧ, протромбіновий час, тромбіновий час та/або фібриноген
- фібринолітична активність: плазміноген, активатор плазміногена
- рівень фізіологічних антикоагулянтів: антитромбин ІІІ, протеїн С; протеїн S
- тести активації згортання: Д-дімер, РФМК

Аналіз показників гемостаза впродовж вагітності після ДРТ у 126 пацієнток

■ групи



■ I група-мутації FV Leiden, протромбіна G20210A, Gplа 807C/T, гомозигота MTHFR C677T,

■ II група - гетерозигота MTHFR C677T

■ III група- без поліморфізмів у генах гемостаза

Проаналізовані показники гемостаза



- Протромбіновий індекс (ПТІ),
- Протромбіновий час (ПТЧ),
- концентрація фібриногена (ФГ),
- міжнародне нормалізоване відношення(МНВ),
- активований частковий тромбіновий час(АЧТЧ),
- Кількість тромбоцитів.

Репродуктивний анамнез, абс.ч. (%)

Група	Неплідність	Звичне невиношування	Більше 2 невдалих спроб IVF	Неускладнений анамнез
I (N=37)	24(64,8) *	9(24,3) *	18(48,6) *	4(10,8) *
II(N=42)	11(26,2)	6(13,8)	2(4,7)	17(40,4)
III(N=47)	11(23,4)	5(10,6)	3(6,3)	21(44,6)

* Різниця достовірна відносно показників пацієнток II, III груп($p < 0,05$)

Структура акушерської патології в анамнезі, абс.ч. (%)

Група	Невиношування	СЗРП	Важка пре еклампсія	ПВНРП	Анте- на- тальна загибель плода	Вчасні пологи
I (N=37)	9(24,3) *	3(8,1) *	1(2,7)	3(8,1) *	2(5,4)	10(27, 02) *
II(N=42)	6(13,8)	1(2,3)	0	1(2,3)	1(2,3)	29(69,04)
III(N=47)	5(10,6)	1(2,1)	0	0	0	35(74,40)

* Різниця достовірна відносно показників пацієнток II, III груп($p < 0,05$)

Динаміка показників гемостаза у вагітних після ДРТ в I триместрі та перед пологами

	Термін вагітності	ПТІ, %	ПТЧ, сек	ФГ, г/л	МНВ	АЧТ Ч, сек	К-во тром, 10X9
I група (N=37)	I трим	90,27 ±3,8	14,10 ±1,6	4,23± 1,18	1,12± 0,07	32,75 ±2,6	269±1 5,6
	III трим	97.7± 4,2	13,56 ±1,5	4,60± 0,19	1.04± 0,05	31,52 ±2,5	222± 14,7
II група (N=89)	I трим	89,32 ±3,7	14,33 ±1,6	3,95± 0,16	1.15± 0,05	32.32 ±2,6	236±1 5,2
	III трим	95,06 ±4,1	13,59 ±1.7	4,49± 0,18	1,08± 0,06	31,2± 2,4	206±1 3,5

Немає достовірної різниці між показниками пацієнток двох груп при $p < 0,05$

Порівняння наслідків та ускладнень вагітності у пацієнток до- та на тлі проведеного лікування, абс.ч. (%)

Група		Невиношування	СЗРП	Важка ПЕ	ПВНРП	Антена тальна загибель	Вчасні пологи
I (N=37)	анамнез	27(72,9)	3(8,1)	1(2,7)	3(8,1)	2(5,4)	10(27, 02)
	Лікування N	7(18.9) *	2(5,4)	0	1(2,7) *	0	30(81.1) *
II(N=89)	анамнез	11(12,3)	2(2,2)	0	1(1,1)	1(1,1)	64(71.9)
	спостереження	13(14,6)	3(3,4)	0	2(2,2)	1(1.1)	76(85,5)

* Різниця достовірна відносно анамнестичних показників пацієнток I групи($p<0,05$)

Практичні поради*



- Вагітним з гомозиготною мутацією ф.V Leiden або протромбіна:
 - ✓ при позитивному родинному анамнезі допологова антикоагуляція та післяпологова антикоагуляція не менше 6 тижнів
 - ✓ при негативному родинному анамнезі по т/е рекомендовано активне спостереження до пологів та післяпологова антикоагуляція не менше 6 тижнів

**Посібник з антитромботичної терапії та профілактики тромбозів ASCP, 2012*

Практичні поради



- Вагітним з іншими вродженими тромбофіліями без т/е в анамнезі:
 - ✓ при позитивному родинному анамнезі спостереження до пологів, післяпологова антикоагуляція профілактичними дозами НМГ;
 - ✓ при негативному сімейному анамнезі по т/е рекомендується активне спостереження в до- та післяпологовому періоді

Практичні поради



- Вагітним із спадковою тромбофілією та обтяженим акушерським анамнезом не слід проводити антитромботичну профілактику
- Жінкам, що перенесли два та більше самовільних викидня, але без АФА або тромбофілії не слід проводити антитромботичну профілактику

Практичні поради*



- Вагітним в якості профілактичного засобу замість НФГ рекомендовано НМГ
- При наявності АФС к НМГ або НФГ додається аспірин 75-100 мг/сут.
- У пацієнток з ризиком прееклампсії – аспірин 75-100 мг впродовж вагітності з 13 тижнів

Нормативні документи МОЗ

- Наказ МОЗ 626 від 08.10.2007 «Клінічний протокол з надання медичної допомоги при АФЛС
- Наказ МОЗ №624 " 11.03.2008 "Клінічний протокол звичне невиношування"
- Наказ МОЗ №329 от 15.06.2007 "Профілактика тромботичних ускладнень в хірургії"

**Рекомендують використання
НМГ до 34 тиж!**

Не слід припиняти лікування



Хто має призначати антикоагулянтну терапію?

Акушер-гінеколог?

Гемостазіолог?



ВИСНОВКИ

- Вроджені або набуті тромбофілії підвищують ризик невиношування вагітності, невдалих спроб ЕКЗ, акушерських ускладнень
- Доцільно формування груп ризику в залежності від типу тромбофілії, вида мутації, сімейного та індивідуального анамнезу



Висновки :

- Показники скринінгової оцінки гемостаза (АЧТЧ, МНВ, ПТІ, ПТЧ, ФГ) не можуть бути використані в якості критеріїв гіперкоагуляційного стану під час вагітності
- Розгорнуте гемостазіологічне дослідження корисне, але коли і як призначати антикоагулянтну терапію під час вагітності – повинен знати акушер-гінеколог





Дякую за терпіння!