

makes it difficult to include applied psychological disciplines in teacher training plans designed to ensure the formation of professional psychological competencies of future educators.

**Keywords:** psychological training of future teachers, volume of psychological disciplines in the curriculum of bachelor's training, classroom and independent work of students in psychology, competences, psychological competences, professional competences of teachers, educational standard, institution of higher education (Higher education institution).

Подано до редакції 07.10.2019

УДК 618.3-06:616.151.511

DOI: <https://doi.org/10.24195/2414-4665-2019-3-5>

**Валерій Лінніков,**

доктор медичних наук, професор,  
кафедри біології та охорони здоров'я,

Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського»,  
вул. Старопортофранківська, 26, м. Одеса, Україна,

Консультант Німецького лікувально-діагностичного центру Св. Павла,  
вул. Новосельського, 68/2

[valeriylinnicov@gmail.com](mailto:valeriylinnicov@gmail.com)

**Святослав Лінніков,**

асистент кафедри біології та охорони здоров'я,

Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К.Д. Ушинського»,  
вул. Старопортофранківська, 26, м. Одеса, Україна

## ТРОМБОФІЛІЯ ЯК КЛЮЧОВА ЛАНКА ПАТОГЕНЕЗУ УСКЛАДНЕНЬ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

Проведено аналіз гемостазіологічних досліджень на приховану набуту та генетичні форми тромбофілії у жінок з обтяженим анамнезом синдрому втрати плода (СВП). Достовірно встановлено ( $p < 0,05$ ), що набута тромбофілія, обумовлена наявністю антифосфоліпідного синдрому (АФС) у пацієнток з СВП становить - 28,6% випадках. Генетична мутація FVLeiden частіше мала місце у пацієнток з пізніми викиднями (14,3%), мутація гена протромбіна G20210A зустрічалася достовірно рідше у всіх групах репродуктивних втрат - 4,8%. Найбільш розповсюдженою виявлялась мутація MTHFR C677T - (45,2%). Фактором потенціуючого впливу АФА має генетична тромбофілія: АФС та MTHFR C677T при СВП у 17,4%, АФС та FV Leiden при СВП у 9,6% випадках. Патогенетично обумовлена профілактика тромбоемболізму при цих акушерських ускладненнях НМГ – клексаном, розпочата з фертильного циклу та на етапі інвазії трофобласта, в абсолютній більшості випадків (92 – 96%) значно покращувало наслідки вагітності.

**Ключові слова:** антифосфоліпідний синдром, набута та генетичні тромбофілії, синдром втрати плода, низькомолекулярний гепарин.

### Вступ

Відкриття наприкінці минулого століття (1987 р.) антифосфоліпідного синдрому (АФС) і цілої низки раніше невідомих, але найбільш розповсюджених форм генетичних дефектів системи гемостазу, які сприяють виникненню багатьох тромботичних ускладнень, як-от: мутація фактора V Leiden, мутація метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T), мутація протромбіну G20210A, поліморфізм гена активатора плазміногену (PAI-1 4G/5G), поліморфізм тромбоцитарних рецепторів як основних причин набутої та генетичної тромбофілії, дозволило з принципово нових позицій оцінити патогенез різноманітних ускладнень, як загальноклінічний так і в акушерсько-гінекологічній практиці (мал. 1).

Дослідження, присвячені ролі тромбофілії, зокрема, АФС, мутації фактора V Leiden, протромбіну G20210A та MTHFR C677T, проведені нами в останні роки, показали вкрай високу частоту їх не тільки у пацієнтів із різними тромбоемболічними ускладненнями, але й типово акушерськими ускладненнями, такими як звичні викидні, тяжкі прееклампсії, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНП), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП), антенатальна загибель плода (АЗП) та ін. За узагальненими даними світової літератури серед причин звичного невиношування близько 7 % припадає на хромосомні аномалії, майже 10 % – на анатомічні та приблизно 15 % – на гормональні порушення (прогестерон, естрагени, діабет або захворюю-

вання щитоподібної залози); близько 6% – неясного генезу і 55-62% зумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів (Макацарія, Бицадзе, 2003).

У світовій літературі в останні роки все частіше репродуктивні втрати об'єднуються у так званий синдром втрати плода, який включає:

- один або більше мимовільних викиднів у терміні 10 тиж і більше (у тому числі замерла вагітність);
- мертвонародження;
- неонатальна смерть як ускладнення пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності;
- 3 чи більше мимовільних викиднів на преембріональній або ранній ембріональній стадії, коли відсутні анатомічні, генетичні та гормональні фактори невиношування.

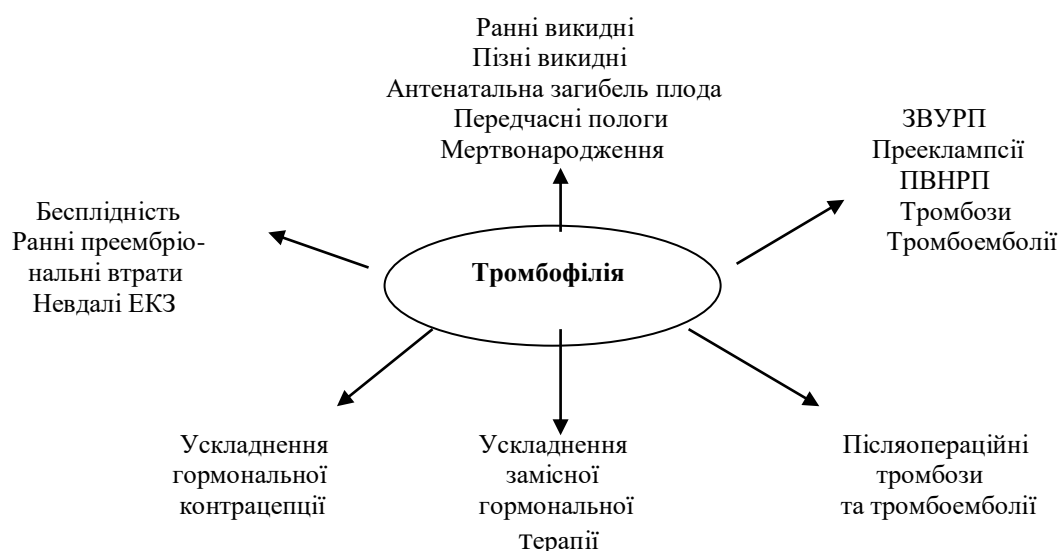
Серед тромбофілічних ускладнень лише АФС до останнього часу розглядався як „тромбофілічний” фактор синдрому втрати плода, тимчасом, як роль генети-

чно зумовлених тромбофілій не обговорювалася. Відомий як самостійна нозологія, у клінічній практиці АФС виявляється у поєднанні з іншими порушеннями, які ускладнюють його перебіг і можуть стати провідним фактором, від якого залежить результат вагітності (Макацарія, 2009; Levin, Branch, Rauch, 2003).

Сьогодні під АФС розуміють симптомокомплекс, який поєднує такі клінічні ознаки та лабораторні дані: наявність антифосфоліпідних антитіл у сполученні з артеріальними та венозними тромбозами, імунною тромбоцитопенією та/або клінічними розладами.

**Мета дослідження:** удосконалити принципи діагностики, профілактики та лікування ускладнень вагітності, які викликані набутою (первинний АФС) та деякими генетичними формами тромбофілії.

**Завдання дослідження:** вивчити роль набутої (АФС) та деяких генетичних форм тромбофілії в патогенезі синдрому втрати плода.



Мал. 1. Тромбофілія як ключова ланка патогенезу ускладнень в акушерстві та гінекології

### Матеріали і методи дослідження.

Із синдромом втрати плода в анамнезі було обстежено 84 вагітних у віці від 21 до 41 року (31,9+3,3). Діагноз синдрому втрати плода встановлювали за наявності більше двох ранніх викиднів у анамнезі (до 12 тиж вагітності), або одного, або більш пізнього викидня, а також антенатальної загибелі плода, мертвонародження, неонатальної смерті внаслідок передчасних пологів, прееклампсії або плацентарної недостатності. Усіх обстежуваних вагітних було розділено на дві групи. Першу групу склали жінки, в анамнезі яких були пізні викидні. До даної групи увійшли 51 жінка (60,7%). Друга група – група ранніх викиднів – жінки, в анамнезі яких було два та більше викиднів до 12 тиж вагітності. До цієї групи увійшло 33 жінки (39,3%).

Контрольну групу склали 22 здорових вагітних з неускладненим перебігом гестаційного процесу.

Крім синдрому втрати плода, нами докладно вивчався анамнез пацієнок: перенесені захворювання, стан менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічні захворювання. Особливу увагу звертали на

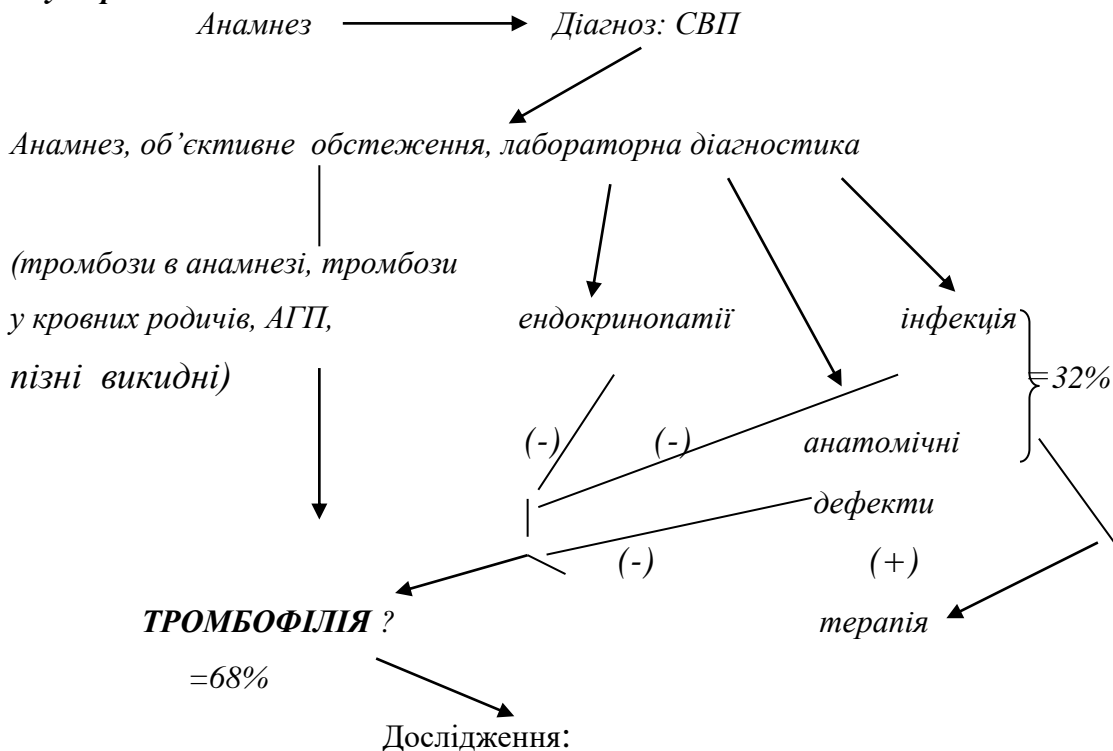
наявність тромбозів в анамнезі, а також факторів, що сприяють тромбозам (паління, прийом оральних контрацептивів тощо). Докладно вивчався сімейний анамнез пацієнок: наявність у кровних родичів тромбозів, тромбоемболій, інфарктів, інсультів, нез'ясованих ранніх смертей, синдрому втрати плода, а також інших спадково обумовлених захворювань. При вивченні акушерського анамнезу був проаналізований характер менструального циклу жінок. В процесі ведення вагітності жінок із синдромом втрати плода нами використано такий алгоритм їх обстеження (мал. 2).

Підтвердження діагнозу тромбофілії включало два етапи: на першому етапі проводилися дослідження кількості тромбоцитів, агрегаційної активності тромбоцитів зі стимуляторами агрегації АДФ та ристоміцином, визначення циркуляції молекулярних маркерів тромбінемії та фібриноутворення (ТАТ, F1+2, D-димер). Ці фактори дозволяли нам не тільки діагностувати реально існуючу тромбофілію, але також контролювати ефективність протитромботичної профілактики. Також проводилося виявлення цирку-

ляції антифосфоліпідних антитіл, особливо вовчакового антикоагулянту (ВА), використовувалися скринуючі тести за допомогою часу розведеної отрути гадюки Рассела (dRVVT) подальшими підтвердуючими та корекційними пробами. На другому етапі дослідження були спрямовані на виявлення генетично

обумовлених форм тромбофілії. Методом полімеразної ланцюгової реакції проводилося виявлення мутації метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T), FV Leiden, мутації гена протромбіну G20210A (PGM).

### Акушер-гінеколог



**I етап:** – кількість тромбоцитів;

– агрегаційна активність тромбоцитів;

– молекулярні маркери тромбінемії та фібриноутворення (TAT, F1+2, D - димер); – визначення антифосфоліпідних антитіл (АКА і, особливо, ВА).

**II етап:** дослідження генетичної форми тромбофілії (MTHFR C677T, FV Leiden, Pt G20210A)

**Діагноз: тромбофілія**

Направлення до інших спеціалістів

Призначення терапії

Мал. 2. Алгоритм обстеження жінок із синдромом втрати плода та тромбофілією

### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті обстеження у 57 (67,9%) жінок встановлено наявність набутої, генетично обумовленої або мультигенної тромбофілії (табл. 1). Антифосфоліпідний синдром виявлений у 24 (28,6%) пацієнок мутація MTHFR C677T – у 38 (45,2%) вагітних, FVLeiden – у 12 (14,3%), мутація гена протромбіну G20210A у 4 (4,8%); у 34 (20,2%) виявлена мультигенна форма тромбофілії. Отримані результати вірогідно відрізняються від контрольної групи ( $p < 0,05$ ) і

корелюють з даними світової літератури [Bick, 2017; Brenner, 2000]. При порівнянні результатів, отриманих у двох групах дослідження, АФС вірогідно частіше трапляються у групі ранніх викиднів (42,4% проти 19,6%); ( $p < 0,05$ ), а генетичні форми тромбофілії в групі пізніх викиднів ( $p > 0,05$ ).

Мультигенні форми практично з однаковою частотою відзначено в обох групах (21,6% в I та 18,2% у II відповідно). У разі встановлення діагнозу набутої, спадкової або мультигенної форми тромбофілії вагіт-

ним жінкам призначалася диференційована протитромботична профілактика. До групи жінок, що одержували диференційовану протитромботичну профілактику увійшло 57(67,9%) вагітних із синдромом втрати плода в анамнезі, у яких при обстеженні був підтверджений діагноз тромбофілії. Диференційована

протитромботична профілактика проводилася залежно від причини тромбофілії та ступеня її виразності, а також від наявності мультигенних форм, гомо- або гетерозиготної форми генетичної мутації, що призвели до стану тромбофілії, і від виявлення циркуляції маркерів тромбофілії (ТАТ, F1+2, D-димер).

Таблиця 1

**Форми тромбофілії, які виявлені при дослідженні**

Форми тромбофілій	Усі обстежені, n=84	I група пізніх викиднів, n=51	II група ранніх викиднів, n=33
Тромбофілія	57(67,9 %)	35 (68,6 %)	22 (66,7 %)
Мультигенна	17 (20,2 %)	11 (21,6 %)	6 (18,2 %)
АФС	24 (28,6 %)	10 (19,6 %)	14 (42,4 %)
МТНFR	38 (45,2 %)	24 (47,1 %)	14 (42,4 %)
– гомозиготна	7 (20,2 %)	12 (23,5 %)	5 (15,2 %)
– гетерозиготна	31 (25 %)	12 (23,5 %)	9 (27,3 %)
FV Leiden	12 (14,3 %)	8 (15,7 %)	4 (12,1 %)
– гомозиготна	5 (5,9 %)	4 (7,8 %)	1 (3,0 %)
–гетерозиготна	7 (8,3 %)	4 (7,8 %)	3 (9,1 %)
PGM (гетерозиготна)	4 (4,8 %)	-	4(12,1 %)

Усі хворі були розподілені за групами ризику щодо виникнення тромботичних ускладнень. Оскільки у всіх досліджуваних пацієток в анамнезі був синдром втрати плода, то всі вони автоматично потрапили, як мінімум, до групи помірного ризику. Групу високого ризику склали жінки із тромбозами, що виникли при даній вагітності, до неї увійшло 8(14,0%) вагітних, жінки з мультигенними формами тромбофілії – 17(29,8%), пацієтки з гомозиготними формами мутації 22(38,6%), а також ті, у кого були позитивні тести на молекулярні маркери тромбінемії та фібриноутворення – 22(38,6%), тобто вагітні з реальною тромбофілією. Усього в цю групу увійшло 26(45,6%) вагітних з підтвердженим діагнозом тромбофілії, причому 21(80,8%) жінки з I групи та 5(19,2%) - з II групи. Всі інші, у кого був підтверджений діагноз тромбофілії, а це 31(54,4%) вагітні, склали групу помірного ризику; 14(45,2%) і 17 (54,8%) з I та II груп.

Для протитромботичної терапії нами застосовувався низькомолекулярний гепарин: клексан, доза якого коливалася від 150 ICU/кг на добу (профілактична доза) до 250 ICU/кг на добу (лікувальна доза), у середньому 20-40 мг на добу. Препарат вводився 1 раз на добу підшкірно в певний час доби з дотриманням однакових проміжків між ін'єкціями. Після виписування зі стаціонару ін'єкції проводили самі вагітні в підшкірну клітковину черевної стінки, медіальної поверхні стегна або плеча. Навчання проводилося в стаціонарі.

У разі позитивних тестів на молекулярні маркери тромбінемії та фібриноутворення (ТАТ, F1+2, D-димер), які відображають наявність реальної тромбофілії (таких жінок виявилось 22(38,6%)), протитромботична терапія призначалася негайно, не чекаючи на результати інших тестів, у лікувальних дозах – клексан 40-60 мг на добу підшкірно, під динамічним контролем ефективності (циркуляція маркерів тромбінемії та фібриноутворення – ТАТ, F1+2, D-димер, агрегація тромбоцитів, кількість тромбоцитів), з подальшим переходом на профілактичну дозу – 40 мг на добу підшкірно.

У разі виявлення мутації ферменту МТНFR С677Т, який обумовлює стан гіпергомоцистемії, у 36(66,7%) випадків, обов'язково призначалися фолієва кислота в дозі 4 мг на добу, а також вітаміни групи В. Усім пацієткам призначалися також вітамінотерапію та антиоксидантну терапію.

Клексан застосовувався курсами по 20 – 30 днів, а при необхідності протягом усієї вагітності. Препарат відмінявся з початком пологів або за добу до операції кесаревого розтину для запобігання геморагічним ускладненням. Через 8 год після пологів або операції його прийом відновлювався і тривав протягом 10 днів післяпологового або післяопераційного періоду.

Контролем ефективності протитромботичної профілактики, проведеної вагітним із синдромом втрати плода та тромбофілією, були клінічні та лабо-

раторні критерії, подані у табл. 2. Контроль ефективності проводився через 1 та 3 тиж після початку тера-

пії, а також у термінах 20, 28, 36 тиж вагітності, перед пологами, у післяпологовому періоді.

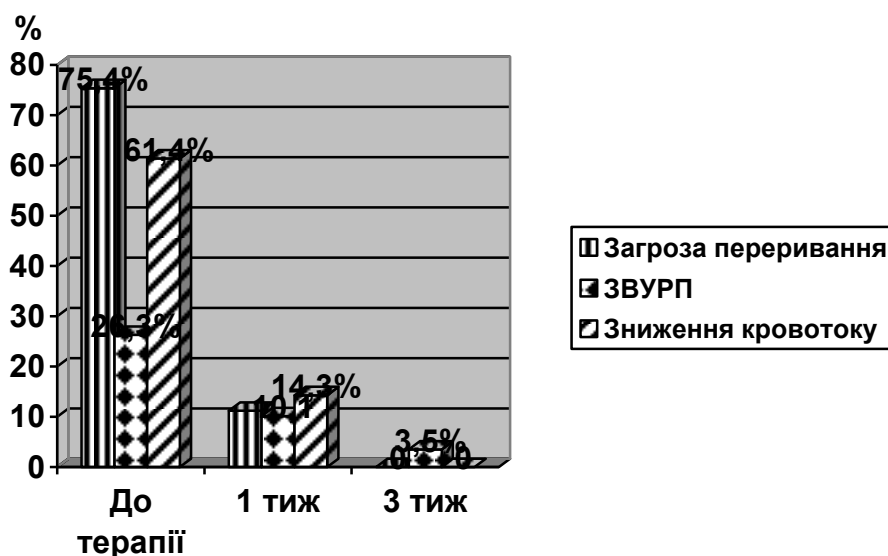
Таблиця 2

**Критерії ефективності протитромботичної профілактики у вагітних із синдромом втрати плода та тромбофілією**

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

Ефективність терапії оцінювали за нижчепереліченими клінічними критеріями до початку терапії, через 1 та 3 тиж після початку терапії. Це загроза пе-

реривання вагітності, внутрішньоутробна затримка розвитку плода, зниження кровотоку в судинах пуповини по даним доплерометрії (мал. 3).



Мал. 3. Клінічні критерії ефективності протитромботичної профілактики

Серед лабораторних критеріїв ефективності проведеної протитромботичної профілактики основним було виявлення циркуляції маркерів тромбонемії та фібриноутворення, а також агрегаційна активність тромбоцитів. При первинному обстеженні циркуляція ТАТ була виявлена у 22(100%), PF4 – у 18(81,9%), F1+2 у 15 (68,2%) і D-димеру у 22(100%) вагітних. Усім їм негайно була призначена протитромботична терапія в лікувальних дозах. Через тиждень після призначеної терапії при контрольному дослідженні було виявлено зниження або відсутність циркуляції цих маркерів.

У 76(90,5%) жінок вагітність закінчилася народженням живих дітей. Із 84 обстежених вагітних із

синдромом втрати плода у 73(86,9%) жінок – своєчасними пологами, 15(17,9%) пацієнток були розроджені шляхом операції кесаревого розтину, а у 58(69,0%) жінок відбулися мимовільні пологи. Антенатальна загибель плода зафіксована у 5(4,4%), передчасні пологи – у 6(5,3%) вагітних.

#### Висновки

У зв'язку із ключовою роллю тромбофілії у патогенезі синдрому втрати плода, преєклампсії, ПВНРП і тромбоемболізму, профілактика цих ускладнень полягає у призначенні протитромботичних препаратів. Але враховуючи, що порушення, пов'язані з тромбофілією та неадекватним утворенням фібрину, починають розвиватися ще на етапі імплантації заплідненої яйцеклітини, інвазії трофобласта, формування плаценти, важливо ще до заплід-

нення проводити профілактику можливих більш пізніх ускладнень.

Наш досвід свідчить, що патогенетично обґрунтована профілактика дозволяє в усіх випадках запобігти рецидивам тромбозів і в більшості випадків (92–

96%) значно покращити результати вагітності. При цьому вірогідно кращими є наслідки у пацієнок, які одержують протитромботичну профілактику НМГ з ранніх термінів вагітності та у фертильному циклі.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Под редакцией А. Д. Макацария. Москва : "Триада-Х", 2009. 447 с.

2. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и тротивотромботическая терапия в акушерской практике. Москва. 2003. С. 204-207, 264-268.

3. Bick R. L. The Antiphospholipid Thrombosis Syndromes: A common multidisciplinary Medical problem // Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis. 2017. Vol. 3 (4). P. 270-283.

4. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy loss // 16th International Congress on Thrombosis and Haemostasis. 2000. P. 236-238.

5. Levin J., Branch D., Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl. J. Med. 2002 P 752-763.

#### REFERENCES

1. Makatsariya, A. D., Bitsadze, V. O. et.al. (2009).

*Antifosfolidni sindrom – immunaia trombofilia v akusherstve i ginekologii. [Antiphospholipid syndrome – immune thrombophilia in obstetrics and gynecology].* A. D. Makatsariya (Eds.). Moscow: Triada-X [in Russian].

2. Makatsariya, A. D., Bitsadze, V. O. (2003). *Trombofilii i protivotrombotichskaia terapiia v akusherskoi praktike [Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetrics practics].* (pp. 204-207, 264-268). Moscow [in Russian].

3. Bick, R. L. (2017). The Antiphospholipid Thrombosis Syndromes: A common multidisciplinary Medical problem // Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis. Vol. 3 (4). (pp. 270-283) [in English].

4. Brenner, B. (2000). Thrombophilia and pregnancy loss // 16th International Congress on Thrombosis and Haemostasis. (pp. 236-238) [in English].

5. Levin, J., Branch, D., Rauch, J. (2002). The antiphospholipid syndrome. N Engl. J Med. (pp. 752-763) [in English].

**Valery Linnikov,**

*Doctor of Medicine, professor,*

*Department of Biology and Health,*

*The State institution «South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky»,*

*26, Staroportofrankivska Str., Odesa, Ukraine,*

*Saint Paul German Medical and Diagnostic Center,*

*68/2, Novoselskogo Str., Odesa, Ukraine*

*valeriylinnikov@gmail.com*

**Svyatoslav Linnikov,**

*lecturer,*

*Department of Biology and Health*

*The State institution «South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushynsky»,*

*26, Staroportofrankivska Str., Odesa, Ukraine,*

#### TROMBOPHILIA AS THE MAIN LINK OF PATHOGENESIS OF COMPLICATIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

The analysis of gemostasiological researches on hidden got and genetic forms of trombophilia at women with the burdened anamnesis of syndrome of loss of a fetus. For certain established ( $p < 0,05$ ), that got thrombophilia, conditioned by the AFS at patients with FLS average - 28,6 % cases. The genetic mutation FVLeiden more frequent took place at patients with late abortions (14,3 %), the mutation of prothrombin gene G20210A met for certain rarer in all groups of reproduction losses - 4,8 %. The most widespread appeared the mutation MTHFR C677T - (45,2 %). Factor of potential action of the AFA is genetic thrombophilia: AFS and MTHFR C677T at FLS in 17,4 %, AFS and FV Leiden at FLS at 9,6 %. Patogenetically grounded hidden got end genetic thrombophilia, syndrome of loss of fetus, thromboprophylaxis at these obstetric complications of LMWH - by clexane, begun with a fertile cycle and on the stage of invasion of trophoblasta, in absolute most cases (92 – 96 %) considerably improves the end of pregnancy.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, fetal loss syndrome, acquired and genetic thrombophilia, low-molecular weight heparin.

*Подано до редакції 23.10.2019*