

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

НИКОЛАЕВА

Мария Геннадьевна

**РЕПРОДУКТИВНО-ЗНАЧИМАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ МУТАЦИИ ЛЕЙДЕН
И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

14.01.21 – гематология и переливание крови

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Зайнулина Марина Сабировна

доктор медицинских наук, профессор

Момот Андрей Павлович

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТРОМБОФИЛИЙ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН	15
1.1 Эпидемиология и клиническая реализация генетических тромбофилий	15
1.2 Патофизиология системы гемостаза при носительстве генетической тромбофилии Лейден и клиническая значимость фенотипической проявленности.....	23
1.3 Физиология и патофизиология системы гемостаза во время гестации. Тесты лабораторной диагностики.....	30
1.4 Гепаринопрофилактика гестационных осложнений.....	35
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Дизайн и методология исследования.....	48
2.2 Методы исследования	57
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	57
2.2.2 Исследование системы гемостаза	60
2.2.3 Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса.....	61
2.3 Методы статистического анализа	62
Глава 3 КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ НОСИТЕЛЬСТВА МУТАЦИИ ЛЕЙДЕН	65
3.1 Клиническая характеристика групп исследования	65
3.2 Клиническая реализация гомозиготного генотипа <i>F5L(1691)AA</i>	74
3.3 Клиническая реализация тромбофилического генотипа <i>F5L(1691)GA</i> в виде тромботических событий.....	77
3.4 Клиническая реализация тромбофилического генотипа <i>F5L(1961)GA</i> в виде гестационных осложнений	95

Глава 4 ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ..... 120

- 4.1 Показатели системы гемостаза при физиологически протекающей беременности у здоровых (нормозиготных) пациенток 121
- 4.2 Показатели системы гемостаза при физиологически протекающей беременности при носительстве генотипа *F5L(1961)GA*..... 134
- 4.3 Показатели теста генерации тромбина при физиологически протекающей беременности у носителей генотипа *F5L(1691)GA* 139

Глава 5 КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ФЕНОТИПА

АПС-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ГЕНОТИПЕ *F5L(1961)GA* 148

- 5.1 Клиническая реализация АПС-резистентности при генотипе *F5L(1691)GA* в виде тромбоэмболических осложнений..... 149
- 5.2 Клиническая реализация АПС-резистентности при генотипе *F5L(1691)GA* в виде преэклампсии и задержки роста плода 155
- 5.3 Клиническая реализация АПС-резистентности при генотипе *F5L(1691)GA* при досрочном родоразрешение..... 166
- 5.4 Связь показателей АПС-резистентности и теста генерации тромбина при генотипе *F5L(1691)GA* с показателями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока 175

Глава 6 ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ТРОМБОФИЛИЧЕСКОГО

ГЕНОТИПА *F5L(1691)GA*..... 186

- 6.1 Влияние гепаринопрофилактики на маркеры субклинически проявленного фенотипа: АПС-резистентность и показатели теста генерации тромбина..... 190
- 6.2 Клиническая эффективность патогенетически обоснованной гепаринопрофилактики при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* 195

6.3 Гепаринопрофилактика гестационных осложнений при тромбофилическом генотипе <i>F5L(1691)GA</i> и тромбоэмболические осложнения.....	202
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	205
ВЫВОДЫ	223
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	228
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	232

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Тромбофилия в практике врача акушера-гинеколога на протяжении последних двух десятилетий завоевала прочные позиции и ассоциируется не только с риском развития тромбоэмболических, но и рядом акушерских осложнений, таких как ранние репродуктивные потери (РРП), преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП) и преждевременные роды (ПР) [81, 94, 380, 394].

С точки зрения патогенеза представляет интерес изучение клинической реализации носительства мутации Лейден, распространенность которой достаточно велика и составляет 4-15% [34, 104, 247, 336, 439, 443, 444]. Согласно заключениям международных научных сообществ [407, 438] риск тромбоэмболических и гестационных осложнений определен и значим как для генотипа *F5L(1691)AA*, так и для генотипа *F5L(1691)GA*. Установлено, что носительство *F5L(1691)GA* увеличивает риск развития РРП в 1,68; ПЭ в 2,19; ЗРП в 2,68; преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в 4,70 раза [127, 291, 434, 473]. В Российских клинических рекомендациях и протоколах данный факт ставится под сомнение, а в качестве фактора риска развития тромбоэмболических и гестационных осложнений рассматривается только редкий гомозиготный вариант носительства мутации гена *F5L(1691)AA* [78, 102].

Несмотря на то, что роль отдельных факторов риска в реализации клинически значимого события при носительстве тромбофилического генотипа определена, значение тромбоз-ассоциированной коморбидности до конца не установлено [140, 533], доказательства ассоциативной связи с риском развития гестационных осложнений опираются в основном на данные ретроспективных исследований [225, 291, 447, 516]. Остается не решенным вопрос, почему клинически значимое событие реализуется только у 20-25% носителей генетической тромбофилии

Лейден [110, 438] и, что является дополнительными, инициирующими факторами развития осложнений.

Кроме того, в ранее представленных работах феномен резистентности *F5a* к активированному протеину С (АПС-резистентность) не обсуждался как звено патогенеза развития тромбозов и осложнений беременности у носителей генотипа *F5L(1691)GA*, несмотря на то, что именно выраженность АПС-резистентности и определяет склонность к тромбообразованию [40, 70, 138, 461].

Полиморфизм генов белков – участников гемостатических реакций, рассматривается в качестве одного из факторов риска нарушения формирования плаценты [98, 154, 215, 516]. Показано, что формирующийся дисбаланс гемостатических реакций при фенотипической (субклинически) проявленности тромбофилического генотипа может приводить к нарушению процесса инвазии и плацентации, что в дальнейшем способно клинически реализоваться плацента опосредованными осложнениями [2, 7, 377, 396].

Таким образом, можно предположить, что эффективность профилактических мероприятий у пациенток с генетическими тромбофилиями будет зависеть от своевременности определения фенотипической проявленности тромбофилического генотипа и адекватной коррекции дисбаланса в системе гемостаза с использованием антикоагулянтов [119, 380].

В мировой практике использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) неоднократно рассматривалось в качестве профилактики ПЭ и ЗРП в группах высокого риска. Акцент был сделан не на антикоагулянтные свойства, а на дополнительные эффекты гепаринов, реализующиеся в период развития трофобласта [143, 144, 179]. В то же время результаты исследований по гепаринопрофилактике осложнений беременности достаточно противоречивы [119, 274, 310, 378, 441, 451, 513], что возможно обусловлено широкими критериями включения, недостаточной стратификацией пациенток в группы риска с учетом индивидуальных особенностей и/или технологией использования НМГ.

Неоднозначное мнение исследователей о значимости гетерозиготного носительства *F5L(1961)GA* в качестве фактора риска развития

тромбоэмболических и/или гестационных осложнений, отсутствие данных о роли лабораторного фенотипа в виде АПС-резистентности в реализации клинически значимых событий, отсутствие данных об эффективности гепаринопрофилактики плацента опосредованных осложнений при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: исследовать механизмы репродуктивно-значимой фенотипической реализации тромбофилического генотипа мутации Лейден и патогенетически обосновать гепаринопрофилактику акушерских осложнений.

Задачи исследования

1. Определить диапазон референсных значений показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности у женщин с нормальным [*F5L(1691)GG*] и тромбофилическим [*F5L(1691)GA*] генотипом.

2. Изучить частоту возникновения тромбоэмболических и гестационных осложнений у женщин с тромбофилическими генотипами *F5L(1691)AA* и *F5L(1691)GA* и определить место генотипа *F5L(1691)GA* в структуре факторов риска путем проведения многофакторного анализа.

3. Определить роль и структуру коморбидности при клинической реализации тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в виде осложнений беременности (преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды).

4. Определить зависимость частоты и тяжести осложнений беременности (преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды) от выраженности АПС-резистентности при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA*.

5. Оценить связь показателей теста генерации тромбина (ETP, Peak thrombin) с клинической реализацией тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в виде осложнений беременности (преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды).

6. Определить связь субклинически проявленного фенотипа генотипа *F5L(1691)GA* с показателями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного

кровотока при осложненном течении беременности во втором и третьем триместрах.

7. Изучить эффективность персонифицированной, патогенетически обоснованной гепаринопрофилактики и определить показания для ее проведения с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов у носительниц тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA*.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что клиническая реализация тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в виде тромбоэмболических и гестационных осложнений обусловлена степенью выраженности фенотипической (субклической) проявленности и коморбидностью.

Впервые выявлено, что определяющим фактором риска развития венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* является выраженность АПС-резистентности (по НО $\leq 0,49$), увеличивая риск развития острых тромбозов в 27,5 раза и ретромбозов в 31,5 раза.

Впервые определено, что показатель АПС-резистентности (по НО $\leq 0,49$) при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* является одним из прогностических маркеров развития преэклампсии и задержки роста плода с наибольшей точностью при сроке 7-8 недель беременности (патент РФ № 2636228).

Впервые установлено, что показатель АПС-резистентности (по НО $\leq 0,41$) в совокупности с показателем ЕТР (по данным оценки генерации тромбина $\geq 2\ 600$ нмоль×мин) при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* могут рассматриваться как прогностический маркер развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при преждевременных родах.

Впервые определена обратная корреляционная связь умеренной силы между уровнем АПС-резистентности и показателями кровотока в маточных артериях при

тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* во втором и третьем триместре беременности.

Впервые показано, что гепаринопрофилактика с использованием низкомолекулярного гепарина у женщин с тромбофилическим генотипом *F5L(1691)GA* при выраженной АПС-резистентности (по НО $\leq 0,49$) со срока беременности 7-8 недель позволяет снизить абсолютный риск развития преэклампсии на 29,5%, задержки роста плода на 23,8% и преждевременных родов на 12,6% (положительное решение о выдаче патента на изобретение № 01/2651 от 25.05.2018, РФ).

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснована необходимость и определены показания для дополнительного лабораторного обследования при носительстве мутации Лейден в виде АПС-резистентности и выраженности генерации тромбина у женщин репродуктивного возраста.

Предложен новый алгоритм прогноза преэклампсии при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* основанный на определении в сроки беременности 7-8 недель АПС-резистентности и обладающий чувствительностью 84,0%, специфичностью 74,0%.

Предложен новый алгоритм прогноза задержки роста плода при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* основанный на определении в сроки беременности 7-8 недель АПС-резистентности и обладающий чувствительностью 86,2%, специфичностью 70,7%.

Предложен новый алгоритм прогноза преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты основанный на определении в сроки беременности 27-28 недель АПС-резистентности в совокупности с показателем ЕТР (по данным оценки генерации тромбина) и обладающий чувствительностью 87,2%, специфичностью 88,7%.

Обоснована и апробирована персонифицированно ориентированная профилактика гестационных осложнений при носительстве тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* основанная на патогенетически обоснованном применении низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах в сроки беременности 7-8, 18-19 и 27-28 недель на протяжении 14 дней.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных цели и задач проведены проспективное когортное и одноцентровое рандомизированное контролируемое исследования. Объектами исследования стали женщины с наличием/отсутствием носительства тромбофилического генотипа *F5LG(1691)A*. В процессе исследования использованы следующие методы: общеклинические, гематологические, молекулярно-генетические, ультразвуковые, статистические. Профилактические мероприятия в группе риска проводились по разработанному алгоритму, который включал медикаментозное воздействие с последующей оценкой эффективности превентивных мероприятий.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов, обоснованность выводов и рекомендаций определялись достаточным числом наблюдений и объемом современных методов исследований с применением рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51) и MS Excel.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на краевых научно-практических конференциях (Барнаул – 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 годы); пятой всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием (Москва, 2011 год); межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 120-летию кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2011 год); Международном конгрессе «Ранние сроки беременности» (Москва 2011 год); общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи – 2011, 2013, 2017, 2018 годы); общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России. Сибирские чтения» (Новосибирск – 2012, 2014 годы); международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск – 2013, 2015, 2017 годы); III региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов–на–Дону, 2015 год); международных научно-практических конференциях, организованных кемеровской общественной организацией «Ассоциация акушеров-гинекологов» (Кемерово – 2016, 2017, 2018 годы); Мать и Дитя – 2016 год; XVII Всероссийский научно-образовательный форум (Москва, 2016 год); Международном конгрессе «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика» (Санкт-Петербург, 2017 год); третьем международном форуме антикоагулянтной + антиагрегантной терапии (ФАКТplus2018) (Москва, 2018 год); II Международная конференция «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 2018 год).

Апробация работы состоялась на заседании экспертного совета ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России 15 июня 2018 года.

Личный вклад автора в работу

Автором работы лично проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемым вопросам, самостоятельно сформированы клинические группы, проведено анкетирование, обследование и наблюдение пациентов. Автором лично проведен анализ и интерпретация клинических и лабораторных данных, их систематизация и статистическая обработка, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу медицинских организаций, оказывающих специализированную акушерско-гинекологическую и гематологическую помощь на территории Алтайского края. Утверждены и внедрены в практическое здравоохранение (2018) Методические рекомендации (проект) «Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности» (утверждены методической комиссией института ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ протокол № 1 от «28» марта 2018 года).

Результаты исследования используются в педагогическом процессе на кафедре Акушерства и гинекологии с курсом ДПО, кафедре терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ по образовательным программам:

1. Образовательная программа повышения квалификации в области «Управление рисками тромбозов и патологии беременности, связанными с нарушениями гемостаза» гранта РОСНАНО (Москва, 2016) для врачей Алтайского края.

2. Авторская дополнительная профессиональная программа НМО повышения квалификации врачей «Венозные тромбозмболические и акушерские осложнения при патологии системы гемостаза» по специальности «Акушерство и гинекология».

3. Авторская дополнительная профессиональная программа НМО повышения квалификации врачей «Управление массивными акушерскими кровотечениями» по специальности «Акушерство и гинекология».

Положения, выносимые на защиту

1. Носительство тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* является фактором риска развития не только тромбоэмболических, но и гестационных осложнений (ранние репродуктивные потери, преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды), которые формируются на фоне коморбидности.

2. Фенотипическая (субклиническая) реализация тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в виде выраженной АПС-резистентности является определяющей для прогнозирования как тромбоэмболических, так и гестационных осложнений (преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды).

3. Проведение обоснованной персонифицированной гепаринопрофилактики, выполняемой с учетом субклинически проявленного фенотипа, способствует снижению тромботической готовности и уменьшению числа случаев преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 35 научных работы, в том числе: 15 печатных работ в рецензируемых научных журналах из списка ВАК, две в зарубежной печати. По материалам диссертации получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Носители мутации Лейден [F5L(G1961A)] на территории России» (№ 2018621464 - зарегистрировано в Государственном Реестре базы данных 07.09.2018), два патента РФ: «Способ прогнозирования преэклампсии у беременных при носительстве мутации гена фактор *V* Лейден 1691, генотип G/A и A/A» (№ 2636228 – зарегистрирован в Государственном Реестре изобретений РФ 21.11.2017); «Способ профилактики преэклампсии у беременных с мутацией фактора *V* Лейден 1691 GA»

(положительное решение о выдачи патента на изобретение № 01/2651 от 25.05.2018, РФ).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, содержит 60 таблиц и иллюстрирована 59 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики методов исследования и обследованных лиц, собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 533 источников литературы, из которых 102 отечественных и 431 иностранных авторов.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ВЛИЯНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТРОМБОФИЛИЙ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и клиническая реализация генетических тромбофилий

На современном этапе развития предиктивной медицины проведение персонифицированной профилактики не возможно без междисциплинарного взаимодействия, в том числе и в части разработки этиопатогенетически обоснованных профилактических мероприятий при наследственной предрасположенности к заболеваниям [76].

Тромбофилия (греческое слово, состоящее из слова «thrombos», что означает сгусток и «philia», что означает дружба) – это состояние, при котором имеется индивидуальная предрасположенность к тромботическому заболеванию вследствие нарушения регуляции белков системы гемостаза [108, 139, 251].

Генетические тромбофилии являются наследственным патологическим состоянием, которое предрасполагает не только к развитию тромбоза [128, 191, 196, 202, 204, 357, 376, 420, 482, 491], но и к целому спектру акушерских осложнений [6, 10, 17, 101, 132, 189, 211, 300, 317, 359, 372, 402, 411, 465].

С позиций доказательной медицины с риском развития тромбоэмболических и акушерских осложнений ассоциируется пять видов генетических тромбофилий: дефицит антитромбина 3, дефицит протеинов C и S, носительство мутации гена протромбина (*F2*) и мутация Лейден (*F5L*) [127, 146, 304, 354, 376, 457, 510, 516].

Необходимо отметить, что частота встречаемости генетически обусловленного дефицита физиологических антикоагулянтов достаточно низкая. Так, дефицит антитромбина 3 определяется в популяции в 0,02% случаев [169, 247, 248], дефицит протеина C в 0,2-0,3% [169, 247], протеина S в 0,03-0,13% [247, 227,

263]. Распространенность аномалии гена протромбина составляет 1-3% [243]. В связи с этим проспективные исследования высокого уровня доказательности, направленные на изучение ассоциативных связей выделенных тромбофилий с развитием тромбозомболических и гестационных осложнений в популяции, безусловно, перспективны и важны, но достаточно сложны [491].

С точки зрения практической направленности представляет интерес изучение тромбозомболических и гестационных осложнений у носительниц мутации *F5* Лейден, которая характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и широкой распространенностью – 4-15% [34, 104, 247, 336, 439, 442, 444].

Считается, что вариант мутации Лейден возник приблизительно 21000-34 000 лет назад у европеоидов [129]. Мутация Лейден – это дефект гена, кодирующего проакцелерин (*FV*), при этом в 1691 положение гена происходит замена гуанина (G) на аденин (A). В результате генетической поломки аминокислотная последовательность в белке (V фактор) меняется: в позиции 506 происходит замена аргинина на глутамин [138, 220, 461].

Определено, что мутация Лейден отвечает за 20-25% верифицированных тромботических событий и случаев потери плода, и за 40-45% случаев семейной тромбофилии [108, 193, 246, 442]. Некоторые авторы классифицируют генетические тромбофилии как «сильные» или «слабые» на основании величины риска, связанного с тромбозом [319, 393]. В частности, генотип *F5L(1691)GA* мутации Лейден рассматривают как тромбофилию «низкого», а генотип *F5L(1691)AA* как тромбофилию «высокого» риска [78, 124, 184, 304, 407, 489].

В имеющихся рекомендациях по рискам венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) понимание данного разделения неоднозначно из-за широких доверительных интервалов оценок риска развития тромбоза [141, 165, 183, 202, 252, 259, 406]. Имеющееся разногласие экспертов объясняется, прежде всего, тем, что риск тромбоза на фоне носительства генетической тромбофилии может варьироваться в зависимости от воздействия дополнительных факторов риска, которые целесообразно разделять на постоянные (неуправляемые) и временно действующие (условно управляемые) [58].

К неуправляемым факторам риска относятся возраст, семейный и личный тромботический анамнез, носительство генетических тромбофилий, не «0» группу крови, системные проявления ангиодисплазии и ряд других, которые не поддаются коррекции и сопровождают человека пожизненно [57, 58, 189].

Сравнительно управляемые и временные факторы риска более многочисленны и могут быть обусловлены образом жизни (вредные привычки, гиподинамия, дистресс при психических и физических перегрузках), индивидуальными особенностями (беременность), болезнью или патологическим состоянием (сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца) и ятрогенией (оперативное вмешательство, назначение некоторых медикаментов) [111, 122, 319, 401, 482, 524].

Так, например, относительный риск развития начальной ВТЭО у женщин с генотипом *F5L(1691)GA* мутации Лейден составляет 3,5-5,5; с генотипом *F5L(1691)AA* – 6,8-19,3. Описано значительное возрастание риска развития тромбоза при приеме комбинированных гормональных контрацептивов: для носителей генотипа *F5L(1691)GA* риск колеблется в диапазоне 5,5-15,1; для генотипа *F5L(1691)AA* – 35,0-55,0 [191, 261, 420, 482, 522].

Беременность – это самостоятельный фактор риска развития тромботических событий, вызывающий его относительное увеличение в 4-6 раз [287, 306, 428] и еще больше после родов [302, 428]. Определено, что первые 6 недель после родов связаны с 22-кратным увеличением риска, при этом абсолютный пик приходится на первые три недели [314, 493]. Примерно 80% случаев тромбозов во время беременности являются венозными [306] и связаны либо с предшествующей личным анамнезом ВТЭО [412], либо с тромбофилией [128, 305, 307]. Ретроспективные исследования показывают, что до 40% женщин с ВТЭО во время беременности являются носителями генотипа *F5L(1691)GA* мутации *F5* Лейден [140, 247, 253, 281, 533].

Согласно данным многочисленных исследований риск развития ВТЭО во время беременности у пациенток с генотипом *F5L(1691)GA* составляет 4,6-10,0%; с генотипом *F5L(1691)AA* – 17,0-25,8% [40, 128, 191, 204, 357, 523]. При этом

исследователи делают акцент на то, что наряду с носительством тромбофилического генотипа риск развития тромбоза во время гестации ассоциирован либо с семейной историей ВТЭО у родственника первой степени до 50 лет [140, 247, 253, 281, 533], либо с соматическими заболеваниями самой пациентки.

Примерами сопутствующих заболеваний, которые связаны с увеличением риска тромбозов у беременных, являются: инфекции мочевыводящих путей [110], сердечно-сосудистые заболевания [362], вызванная беременностью гипертензия/преэклампсия [316, 520], ожирение [100, 303, 330, 345, 449], варикозное расширение вен [83, 492]. Множественные факторы риска также увеличивают риск развития тромбоза [303]. Однако, до настоящего времени имеющаяся доказательная база не позволяет дать точную оценку риска развития ВТЭО на основании комбинации различных факторов [438].

Управляемость выделенных факторов риска развития ВТЭО различна и должна рассматриваться с точки зрения, как этиологии, так и патогенеза тромбообразования, но во всех случаях индивидуально. И если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении пожизненно действующих факторов риска (генетическая тромбофилия Лейден), то коррекция массы тела, исключение приема эстрогенсодержащих препаратов, антикоагулянтная профилактика и другие виды патогенетически обоснованной профилактики позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его клинической манифестации.

Учитывая вышесказанное, требуется определенная форма стратификации пациенток – носительниц тромбофилического генотипа с целью выделения группы женщин высоко риска развития ВТЭО, которым показала фармакологическая тромбопрофилактика [131].

Необходимо отметить, что первоначально акценты при изучении генетических тромбофилий в основном касались риска развития ВТЭО и возможности управления ими путем применения антикоагулянтов. Тем не менее, в последние 20 лет активно изучается связь патологии генов белков гемостатических

реакций с риском развития осложнений беременности, такими как ранние репродуктивные потери (РРП), преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и преждевременные роды (ПР).

С целью всестороннего изучения вопроса об ассоциации генетической тромбофилии Лейден с риском развития осложнений беременности нами проведен поиск литературных данных в системах Pubmed и Medline для англоязычных источников и в системе научной библиотеки LIBRARY.RU для русскоязычных источников. За период 1998-2018 гг. в базах Pubmed и Medline опубликовано более 4 000 полнотекстовых статей, из них 17 мета-анализов [225, 241, 291, 296, 313, 335, 338, 355, 356, 446, 453, 455, 473, 479, 497, 516, 524], направленных на выявление связи мутации Лейден с осложнениями гестации (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Риски развития осложнений беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* по данным мета-анализов за период 2003-2018 гг.

Исследователи	год	Вид исследования	РРП (OR, 95%CI)	ПЭ (OR, 95%CI)	ЗРП (OR, 95%CI)	ПР (OR, 95%CI)	ПОНРП (OR, 95%CI)
Kosmas I.P. et.al. [335]	2003	Ретроспектив	–	2,5 (1,5-3,4)	–	–	–
Tempfer C.B. et.al. [497]	2004	Ретроспектив	–	2,0 (1,6-2,5)	–	–	–
Kovalevsky G. et.al. [338]	2004	Ретроспектив	2,1 (1,6-2,7)	–	–	–	–
Lin J. et.al. [355]	2005	Ретроспектив	–	1,8 (1,2-2,9)	–	–	–
Howley H.E. et.al. [296]	2005	Ретроспектив	–	–	2,7 (1,3-5,5)	–	–
Robertson L. et.al. [446]	2005	Ретроспектив	1,7 (1,1-2,6)	2,2 (1,5-3,3)	2,7 (0,6-12,3)	–	4,70 (1,1-19,6)

Продолжение таблицы 1.1

Исследователи	год	Вид исследования	РПП (OR, 95%CI)	ПЭ (OR, 95%CI)	ЗРП (OR, 95%CI)	ПР (OR, 95%CI)	ПОНРП (OR, 95%CI)
Wu O. et.al. [524]	2006	Ретро-спектив	1,9 (1,1-1,7)	–	–	–	–
Dudding T. et.al. [225]	2008	Ретро-спектив	–	1,49 (1,1-2,0)	–	–	–
Facco F. et.al. [241]	2009	Ретро-спектив	–	–	1,23 (1,1-1,4)	–	–
Rodger M.A. et.al. [455]	2010	Ретро-спектив	1,5 (1,1-2,2)	1,2 (0,9-1,7)	1,0 (0,8-1,3)	–	1,8 (0,9-3,7)
Linda A. et.al. [356]	2012	Ретро-спектив	2,0 (1,6-2,6)	–	–	–	–
Wang X. et.al. [516]	2014	Ретро-спектив	–	2,5 (1,6-3,7)	–	–	–
Rodger M.A. et.al. [453]	2014	Проспек- тивная когорта	1,8 (1,1-3,0)	1,2 (0,9-1,6)	1,0 (0,8-1,2)	–	1,8 (0,6-5,4)
Sergi C. et.al. [473]	2015	Ретро-спектив	1,7 (1,2-2,4).	–	–	–	–
Shi X. et.al. [479]	2016	Ретро-спектив	1,9 (1,6-2,3)	–	–	–	–
Hemsworth E.M. et.al. [291]	2016	Ретро-спектив	–	–	1,4 (1,2-1,7)	1,2 (1,0-1,2)	–
Kamali M. et.al. [313]	2018	Ретро-спектив	1,4	–	–	–	–
Примечание – РПП – ранние репродуктивные потери; ПЭ – преэклампсия; ЗРП – задержка роста плода; ПР – преждевременные роды; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.							

Согласно представленным результатам в большинстве работ носительство мутации Лейден определено как фактор риска развития осложнений беременности.

Изучение русскоязычных источников научной библиотеки LIBRARY.RU за период 1998-2018 гг. показало значительно меньшее количество исследований. Мета-анализы по изучаемому вопросу в русскоязычной литературе не

представлены. Систематические обзоры, как правило, отражают данные зарубежных коллег. Исследовательские работы, направленные на изучение ассоциативной связи носительства генетических тромбофилий с риском развития гестационных осложнений, основаны на небольших исследованиях серии случаев, включают малое число участников, носительниц генетической тромбофилии Лейден (от 1 до 14). Из представленных данных не всегда представляется возможным рассчитать риски (таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Риски развития осложнений беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* по данным русскоязычных источников научной библиотеки LIBRARY.RU за период 2003-2018 гг.

Исследователи	год	Вид исследования	РПП (OR, 95%CI)	ПЭ (OR, 95%CI)	ПОНРП (OR, 95%CI)
Калашникова Е.А. с соавторами [33]	2005	ретроспективное	4,18 (1,5-11,9)	–	–
Малышева О.В. с соавторами [42]	2007	ретроспективное	3,2 (0,4-27,8)	–	–
Вашукова Е.С. с соавторами [12]	2010	ретроспективное	–	1,8 (0,3-11,0)	–
Зайнулина М.С. с соавторами [32]	2010	ретроспективное	5,7 (0,6-50,4)	2,3 (0,2-22,8)	–
Трифорова Е.А. с соавторами [93]	2012	ретроспективное	1,6 (0,5-4,6)	1,7 (0,5-5,2)	–
Фролов А.Л. с соавторами [96]	2012	ретроспективное	0,3 (0,03-3,2)	–	–
Воронин К.В. с соавторами [14]	2013	ретроспективное	6,0 (1,3-28,5)	–	–
Фетисова И.Н. с соавторами [95]	2014	ретроспективное	–	0,1 (0,0-1,9)	–
Шифман Е.М. с соавторами [101]	2015	ретроспективное	–	1,7 (0,5-5,2)	–
Давиденко Н.В. с соавторами [23]	2015	ретроспективное	6,8 (1,9-24,8)	–	–

Продолжение таблицы 1.2

Исследователи	год	Вид исследования	РПП (OR, 95%CI)	ПЭ (OR, 95%CI)	ПОНРП (OR, 95%CI)
Буштырева И.О с соавторами [10]	2015	ретроспективное	3,2 (0,1-68,6)	–	–
Андреева М.Д с соавторами [3]	2015	про- / ретроспективное	–	5,2 (0,3-92,0)	10,8 (0,6-187,5)
Гамыркина Д.Р. с соавторами [17]	2016	ретроспективное	0,9 (0,3-3,1)	–	–

Как видно из таблицы 1.2 невозможно сделать каких-либо заключений с достаточной степенью доказательности о наличии ассоциативной связи носительства генотипа *F5L(1691)GA* с риском развития осложнений беременности по причине небольшой численности женщин в выборках и отражающему данный факт широкому доверительному интервалу. Также, необходимо отметить, что в большинстве своем, как Российские, так и зарубежные работы носят ретроспективный характер. И если в мета-анализах число носительниц мутации Лейден удовлетворяет критериям мощности выборки для получения корректных эпидемиологических данных о встречаемости генотипа *F5L(1691)GA* при осложнениях беременности, то исследования в небольших группах этому требованию не соответствуют.

Незначительное число проспективных исследований, объединенное в мета-анализе М.А. Rodger с соавторами (2014), показало на небольшое повышение риска развития ПЭ (OR = 1,2), ЗРП (OR = 1,03), РПП (OR = 1,79) и ПОНРП (OR = 1,84) при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* [453]. Несмотря на достаточное число гетерозиготных носительниц мутации Лейден [*F5L(1691)GA*], включенных в представленный обзор (n = 337), полученные выводы отражают связь характера течения лишь одного эпизода беременности с наличием исследуемого генотипа, что на наш взгляд не отражает степень экспрессивности патологического аллеля (А) гена *F5*, в том числе и в части реализации репродуктивной функции. По

проявленности патологического гена в единичном наблюдении нельзя предсказать диапазон экспрессивности патологического генотипа в течение жизни, который зависит от множества вмешивающихся (условно управляемых) факторов риска.

Также, необходимо понимать, что установленное в большинстве работ наличие ассоциативной связи носительства тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* с риском развития осложнений беременности констатирует лишь факт наличия у данных пациенток постоянного генетически детерминированного фактора риска, повлиять на который на современном этапе мы не можем. Кроме того, до настоящего времени не раскрыты патогенетические механизмы гестационных осложнений у носительниц мутации Лейден, что исключает проведение патогенетически обоснованной первичной и вторичной профилактики в данной когорте и требует проведения дальнейших исследований.

1.2 Патофизиология системы гемостаза при носительстве генетической тромбофилии Лейден и клиническая значимость фенотипической проявленности

Ведущая роль в гемостатическом балансе крови принадлежит V фактору, который может проявлять в зависимости от вариантов полиморфизма соответствующего гена противоположные функции: прокоагулянтную или антикоагулянтную [41]. Фактор V циркулирует в плазме крови в неактивном состоянии. Прокоагулянтную активность *FV* приобретает после его активации тромбином. Активный фактор V (*FVa*) является одним из ко-факторов протромбокиназного комплекса и при взаимосвязи с фактором *Xa* катализирует реакцию превращения протромбина в тромбин, ускоряя ее в 300 раз [430]. Тромбин, в свою очередь, активирует ко-факторы *FVIII* и *FV* и процесс повторяется. Повышение уровня коагуляционных факторов в крови, избыточная генерация тромбина при воздействии дополнительных факторов (беременность, прием

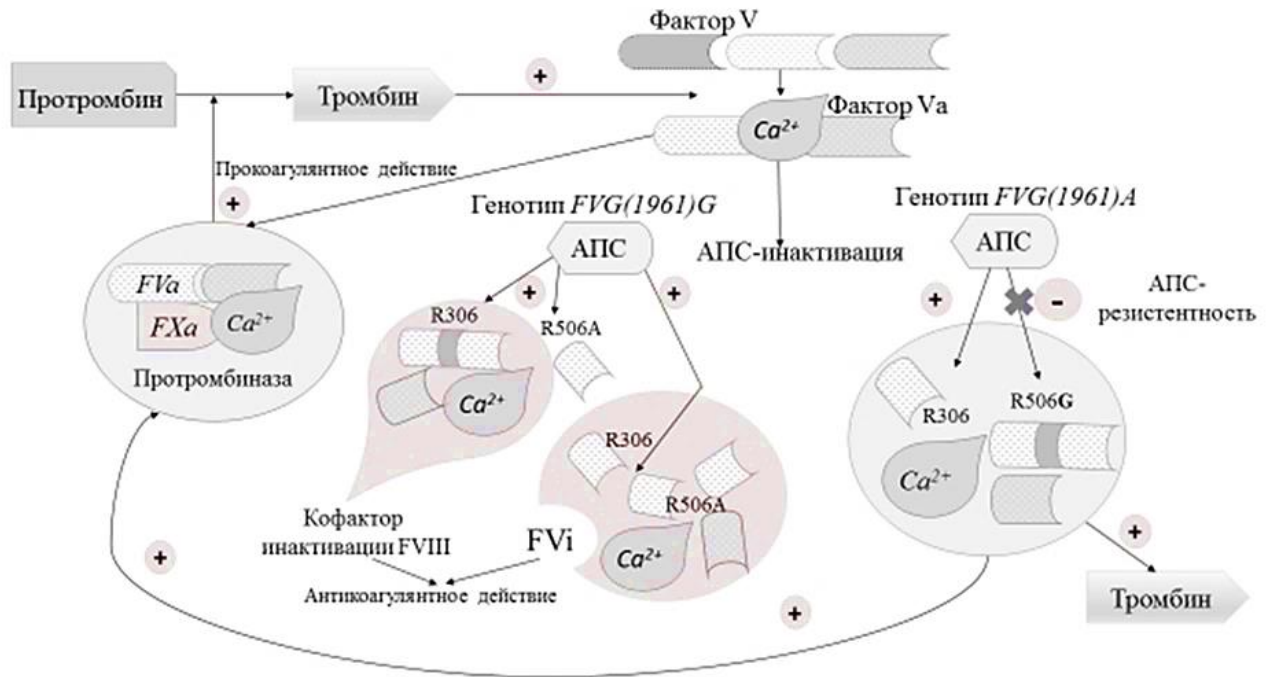
комбинированных гормональных контрацептивов) или вследствие генетической тромбофилии (мутация Лейден) может привести к нарушению гемостатического равновесия в сторону гиперкоагуляции [70].

Инактивация *FVa* происходит в две фазы и заключается в протеолизе трех пептидных связей в сайтах Arg506, Arg306 и Arg679. Быстрая фаза обусловлена взаимодействием активированного протеина С (АПС) с аргинином в позиции Arg506. В результате активность *FVa* снижается на 50% и образуются *FVac* и ко-фактор АПС. Последний совместно с протеином S участвует в инактивации *FVIIIa*. После инактивации сайта Arg506 *FVa* теряет способность взаимодействовать с *FXa* и препятствует образованию протромбиназного комплекса. В медленную фазу происходит расщепление сайта Arg306, катализатором реакции является протеин S. По завершении медленной фазы реализуется полная инактивация *FVa* (неактивный фактор – *FVi*). Пептидная связь в позиции Arg679 расщепляется только при длительной инкубации фактора *Va* с АПС [22, 52].

Как было показано ранее, миссенс – мутация Лейден [*F5LG(1961)A*] обусловлена заменой гуанина на аденин в позиции 1 691 в 10 экзоне гена *F5*, что приводит к замене аргинина (Arg) на глутамин (Gln) в 506 позиции кодируемого белка (*FV*). При этом фактор V, кодируемый генотипами *F5L(1961)GA* и *F5L(1961)AA*, сохраняет способность активации тромбином и в последующем активирует фактор *Xa* в протромбиназном комплексе.

А вот инактивация фактора *FVa* при патологических генотипах мутации Лейден существенно затруднена. В результате замены аргинина (Arg) на глутамин (Gln) в 506 положение фактор *Va* становится не чувствительным, резистентным к активированному протеину С, так как последний не способен расщеплять глутамин и активировать первую фазу процесса. Данное утверждение подтверждено в эксперименте. Очищенный Gln506-*FVa*, генерируемый тромбином или *FXa*, был устойчив к АПС. Инактивация *FVa* при генотипе *F5L(1961)GA* активированным протеином С происходила примерно в 10 раз медленнее, чем при генотипе *F5L(1961)GG* [267]. Как следствие, формируется первичная АПС-резистентность [31, 40, 138, 200, 220, 461, 469], что приводит к неконтролируемому увеличению

образования тромбина и к усилению активации *FV* и *FVIII* [341] (рисунок 1.1). Снижение антикоагулянтных свойств фактора *Va* обусловлено также снижением способности инактивации фактора *VIII* в следствие недостаточного расщепления глутамина в 506 положение [4, 25, 409, 418].



АПС – активированный протеин С; Ca^{2+} – ионы кальция; *FVa* – активированный V фактор; *FVi* – инактивированный V фактор; *FVIII* – фактор VIII; «+» – активация; «-» – инактивация; *FXa* – активированный X фактор; R306 – сайт Arg 306 гена *F5*; R506 – сайт Arg 506 гена *F5*.

Рисунок 1.1 – Роль АПС-резистентности при мутации Лейден для реализации гемостатических реакций (разработан автором).

Наряду с прокоагулянтными эффектами мутации Лейден в настоящее время описано опосредованное действие рассматриваемого тромбофилического генотипа на фибринолиз. При повреждениях сосудистой стенки тромбин, генерация которого при патологическом генотипе Лейден избыточна, с целью локализации тромботических реакций стимулирует активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (*TAFI*). Угнетение фибринолиза происходит за счет удаления С-концевых остатков лизина и аргинина с молекулы фибрина при взаимодействии с *TAFI*. В результате дальнейшая деградация фибрина затрудняется – нет точки

приложения для плазмينا, активированного тканевым активатором плазминогена (*t-PA*) [38, 496].

Таким образом, носительство мутации Лейден фенотипически реализуется формированием первичной АПС-резистентности, способствующей избыточной генерации тромбина, угнетению фибринолиза и формированию состояния гиперкоагуляции.

Мутация Лейден является причиной первичной АПС-резистентности в 90-95% случаев [170, 429]. Также описаны ряд других дефектов гена *F5* при которых резистентность *FVa* к активированному протеину С может быть нарушена, это мутация фактор *V Кембридж* (замена Arg 306 Thr) [348, 519] и мутация фактор *V Hong-Kong* (замена Arg 306 Gly) [177, 353]. Учитывая изменения в сайте Arg 306 сложно говорить о значительно выраженной АПС-резистентности при данных тромбофилических генотипах, так как протеолиз в данной позиции происходит в 10 раз медленнее, чем в Arg506 (изменения которого характерны для мутации Лейден) [137, 170, 371].

Также описан полиморфизм аллели *R2* (*HR2*-полиморфизм), который кодирует две замены аминокислот 1299His/Arg и 1736Met/Val и встречается чаще у носителей мутации Лейден с генотипом *F5L(1961)GA*. Механизм формирования АПС-резистентности при данном полиморфизме не совсем понятен. Реакция взаимодействия *FVa* с активированным протеином С протекает нормально, а вот в качестве кофактора при инактивации *FVIIIa* формируется резистентность [171, 293, 528].

Кроме первичной (наследственной) выделяют приобретенные (вторичные) формы АПС-резистентности, которые обусловлены состояниями, сопровождающимися снижением уровня протеина С (антифосфолипидный синдром, прием эстрогенсодержащих препаратов, наследственный дефицит протеина С), снижением уровня протеина S (беременность, наследственный дефицит), увеличением уровня *VIII* фактора [67, 172, 285, 336, 392, 461, 519].

Многочисленные клинические исследования выявили важность АПС-резистентности в этиопатогенезе тромбоза глубоких вен во время беременности и

в послеродовом периоде [135, 250, 267, 271, 477]. При этом, еще в конце прошлого века в работе R.M. Bertina (1999) было высказано предположение, что риск развития тромбозов зависит от степени выраженности АПС-резистентности [208], но в дальнейшем эта позиция не получила своего развития.

Нужно подчеркнуть, что исследований, направленных на изучение роли первичной АПС-резистентности в структуре факторов риска осложнений беременности крайне мало. Кроме того, в некоторых работах авторы либо отождествляют, либо противопоставляют понятия «тромбофилический генотип мутации Лейден» и его фенотипическая проявленность в виде «АПС-резистентности», что делает исследования не репрезентативными и противоречивыми.

Исследователи из Израиля в своей работе (2000) сравнили частоту репродуктивных потерь в первом и втором триместрах у женщин с приобретенной АПС-резистентностью и с мутацией Лейден. Как тромбофилический фенотип, так и генотип определены значимо чаще у всех пациенток с рецидивирующей потерей беременности по сравнению с группой контроля: 38% (30/78) и 19% (15/78) в отличие от 8% (11/139) и 6% (8/139) соответственно. Кроме того, авторы отмечают, что число пациенток с АПС-резистентностью значимо больше при потере беременности во втором триместре (22% против 6% группы контроля). Для носителей мутации Лейден такая закономерность не определена [529].

В крупном ретроспективном исследовании 2001 года, включающем 1 111 не беременных женщин с привычным невынашиванием показано, что приобретенная АПС-резистентность увеличивает риск развития как ранних ($p = 0,02$), так и поздних ($p = 0,04$) репродуктивных потерь в 2,8 раза. А вот АПС-резистентность как проявление носительства мутации Лейден не влияет на данное осложнение беременности ($OR = 0,8$; $p = 0,55$) [436].

Ученые Башкирского медицинского университета (2014) при исследовании ассоциативной связи носительства генетических тромбофилий с риском развития ранних репродуктивных потерь в виде неразвивающейся беременности определили, что носительство мутации Лейден не влияет на частоту данного

исхода гестации ($p = 0,76$), а вот АПС-резистентность по нормализованному отношению (НО) $< 0,8$ увеличивает риск ранней потери беременности в 2,3 раза ($p < 0,0001$), при этом генез резистентности *FVa* к активированному протеину С не уточняется [97].

В работе N.A. Al-Allawi с соавторами (2014) показано, что АПС-резистентность статистически значимо связана с повторяющимися ранними репродуктивными потерями в популяции женщин Ирака. Авторы пришли к выводу, что резистентность к активированному протеину С увеличивает риск повторных репродуктивных потерь в 23,9 раза ($p = 0,0005$). Необходимо отметить, что в исследование включены женщины с АПС-резистентностью, обусловленной как носительством мутации Лейден, так и антифосфолипидным синдромом [107].

У. Мекај с соавторами (2015) при изучение генетических полиморфизмов генов гемостаза определили, что АПС-резистентность достоверно связана с ранними репродуктивными потерями (RR 1,5; $p = 0,05$), при этом ассоциации с носительством мутации Лейден не проводилось [386].

В 1995 году ученые из США проиллюстрировали связь АПС-резистентности с развитием ранней преэклампсии. В проведенном исследовании у 16,0% женщин (8 от 50) с дебютом преэклампсии до 30 недель определена резистентность *FVa* к активированному протеину С. В связи с полученными результатами авторы пришли к выводу о необходимости обследования пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе и в настоящую беременность на носительство мутации Лейден и наличие антифосфолипидного синдрома [210]. Аналогичные результаты получены немецкими учеными в 1999 году, которые показали, что АПС-резистентность является фактором риска развития тяжелой ПЭ [295].

В 2001 году Р. Clark с соавторами проанализировали корреляцию между показателем приобретенной АПС-резистентности, определяемом в сроки 7-16 недель беременности, и осложнениями гестации. Критерием включения в исследование было отсутствие патологических аллелей мутации Лейден. Результаты показали, что при показателе медианы АПС-резистентности $< 2,69$ риск

развития ПЭ увеличивается в 2,95 раза. Ассоциаций с ЗРП, ПР и ПОНРП в представленной работе не найдено [188].

Несколько позже, Cande V. Ananth с соавторами (2010) при анализе показателя АПС-резистентности при преждевременной отслойке плаценты определили связь между изучаемыми явлениями. Среднее отношение АПС-резистентности в группе женщин с ПОНРП составило $2,86 + 0,29$ против $2,68 + 0,27$ в группе при благоприятном течении беременности ($p = 0,039$). При этом носительство мутации Лейден не ассоциировалось с данными осложнениями ($p = 0,59$) [112].

В целом, представленные наблюдения свидетельствуют об интересе со стороны исследователей и потенциально значимой роли АПС-резистентности в реализации клинически значимых событий. Остается не понятным, почему корреляция была установлена только для приобретенной (вторичной) АПС-резистентности, которую выявляют лишь у 10-20% больных с склонностью к тромбообразованию [35, 137]. По всей видимости, это обусловлено тем, что критический порог клинической проявленности фенотипа АПС-резистентности у носителей мутации Лейден существенно отличается от такового при приобретенной резистентности *FVa* к активированному протеину С. По всей видимости, сравнивать клиническое значение генетически детерминированной и приобретенной АПС-резистентности просто невозможно, учитывая их исходные показатели и степень выраженности.

Вероятно, проспективные исследования достаточной мощности позволят не только соотнести фенотипическую проявленность тромбофилического генотипа мутации Лейден с различными клиническими ситуациями, но и на основании полученных данных разработать алгоритм выделения групп риска по развитию осложнений беременности как на предгравидарном этапе, так и в ранние сроки гестации.

1.3 Физиология и патофизиология системы гемостаза во время гестации.

Тесты лабораторной диагностики

Беременность представляет собой период жизни женщины, который ассоциируется с физиологической и прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывания крови и повышенным тромбообразованием [64, 85, 116, 224, 239, 276, 284], целесообразность которых обусловлена необходимостью предотвращения кровотечения во время инвазии цитотрофобласта, в родах и в послеродовой период [55, 85, 133, 488, 514, 530].

Определено, что в течение физиологической беременности происходит двукратное увеличение уровня фибриногена [195, 197, 230, 262, 329, 476]. Содержание и активность факторов коагуляции *VII*, *VIII*, *IX* и *XII* увеличиваются на 20-100% [148, 182, 186, 375, 494], фактора Виллебранда в 2-5 раза [59, 148, 224, 432, 466, 518]. Факторы *II*, *V* и *X* остаются в пределах референсных интервалов, характерных для женщин вне беременности [229, 494].

Также беременность связана со снижением антикоагуляционной активности. Так, например, уровень антитромбина-3 остается достаточно стабильным во время беременности, родов и в послеродовой период. При этом медиана его показателя несколько ниже, чем референсные значения вне беременности [147, 151, 494, 507]. Динамики уровня протеина С (PC) при физиологической беременности не отмечается [182, 462, 494], а концентрация свободного протеина S (PS) снижается значительно (до 55%) [148, 462, 494].

В результате увеличение уровня *FVIII* и уменьшения содержания и активности свободного протеина S во время беременности формируется известная вторичная резистентность *FVa* к активированному протеину С [134, 185, 229, 340, 379, 469, 500].

Определено, что для физиологического течения беременности характерны разнонаправленные изменения со стороны фибринолитической системы, наиболее четко проявляющие себя к 28 неделям гестации [63, 398]. Именно с этого срока

начинается прогрессирующее снижение активности пристеночного фибринолиза (за счет преобладания потенциала PAI-1 над t-PA) [148, 182, 395] и активация фибринолитических реакций в системном кровотоке (связанной со снижением активности α 2-антиплазмина на фоне увеличения u-PA) [55, 56, 60]. Данный дисбаланс приложения векторов фибринолитических реакций способствует минимизации кровопотери в родах и в тоже время препятствует тромбообразованию в сосудистом русле [53].

Для физиологической беременности характерно динамическое 4-5 кратное нарастание уровня D-димера начиная с ранних сроков и до момента родов с сохранением тенденции увеличения на 2-3 сутки послеродового периода [54, 87, 195, 197, 262, 284].

По результатам оценки результатов интегральных тестов исследования системы гемостаза при беременности однозначного вывода нет. Ряд работ свидетельствует о нарастании способности к образованию тромбина при физиологическом течение беременности [62, 462, 472]. Другие исследователи не выявили такой закономерности [229, 309]. Можно видеть, что состояние гиперкоагуляции при физиологически протекающей беременности подтверждается наличием множества отложений фибрина и зон «фибриноидного некроза» с отложениями фибрина (до 7% площади хорионических ворсинок) в гистологических образцах плаценты [158, 344, 382, 403].

Таким образом, с учетом представленных выше данных, во время физиологической беременности формируется тонкий баланс между процессами фибринообразования и фибринолиза [53, 364]. Нарушение представленного равновесия может быть, в том числе, причиной дефекта имплантации и снижения глубины децидуальной инвазии трофобласта, образования микротромбозов плацентарных сосудов, ограниченного ремоделирования и обструктивных поражений миометральных сегментов спиральных артерий [2, 7, 88, 154, 215]. Кроме того, имеется ряд исследований, указывающих на связь между АПС-резистентностью с сосудистым и эндотелиальным повреждением на стадии имплантации и плацентации [149, 408, 469].

Определено, что указанные патогенетические механизмы едины и являются одним из звеньев формирования так называемых больших акушерских синдромов (преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды и преждевременная отслойка плаценты) [65, 86, 460].

Тромбин – ключевой фермент гемостаза, его количеством и динамикой образования определяется скорость и интенсивность превращения фибриногена в фибрин и, в конечном счете, формируемый коагуляционный потенциал. При этом баланс между уровнем и активностью коагулянтных и антикоагулянтных белков является одним из определяющих факторов образования тромбина [72, 380]. Как было показано ранее для мутации Лейден характерно повышение генерации тромбина. Наличие данной причинно-следственной связи предполагает использовать расширенный арсенал функциональных методов лабораторной диагностики для скрининга и ранней стратификации женщин, подверженных риску тромбоэмболических и гестационных осложнений с целью обеспечения их адекватными мерами профилактики или лечения.

Однако, в настоящее время существует некий парадокс. При изучении патогенеза осложнений беременности обычно рассматривается широкий спектр показателей системы гемостаза, а в реальной клинической практике для прогнозирования и диагностики таких осложнений используется минимальный набор классических тестов. Традиционные тесты коагулограммы далеки от условий *in vivo* [416] и мало чувствительны к выявлению повышенного тромбоинообразования, которое может лежать в основе развития гестационных осложнений [176, 283, 331, 360, 415, 481].

Так, например, регламентированные к проведению [75] клоттинговые методы исследования (АЧТВ, ПТВ и ТВ) и уровень фибриногена не изменяются при развитии осложнений беременности и остаются в пределах референсного диапазона [203, 277, 301, 410]. Только для тяжелой ПЭ характерно выраженное снижение уровня фибриногена (<2 г/л) [180, 222, 532]. Аналогичные данные получены для пациенток с тромбофилическим генотипом *F5L(1691)GA*.

Установлено, что во время беременности уровень фибриногена у них идентичен таковому у пациенток с нормозиготным генотипом *F5L(1691)GG* [114, 229, 328].

Относительно D-димера мнения исследователей не однозначны. Большинство работ свидетельствует о повышении показателя, особенно у пациенток с тяжелой ПЭ [277, 301, 435, 463, 495], однако некоторые авторы и руководства утверждают, что данный параметр не имеет диагностического и прогностического значения [18, 174, 226]. Небольшое количество исследований свидетельствует о том, что при тромбофилическом генотипе *F5LG(1961)A* уровень D-димера выше, чем у женщин без мутации как во время беременности, так и в послеродовом периоде [229, 328].

В настоящее время в клинической практике существуют два подхода к диагностике нарушений в системе гемостаза при мутации Лейден.

Изначально такая диагностика была основана на определении недостаточной способности активированного протеина С удлинять свертывание плазмы крови по итогам выполнения активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ). Результат теста выражался в виде отношения значений АЧТВ в контрольной нормальной плазме и в плазме испытуемого – в присутствии экзогенного активатора протеина С. Критерием резистентности *FVa* к активированному протеину С был определен показатель 2,1 и менее [200, 254]. В последующем данный анализ признали не вполне надежным в силу влияния на результат множества факторов. В частности, искажение результатов на фоне антикоагулянтной терапии [164, 207, 275, 503] или при наличии волчаночного антикоагулянта [164, 275], что не давало получать искомые результаты. В дальнейшем данные ограничения были преодолены путем использования нормализованного отношения (НО) и при значении $НО < 0,8$ результаты теста считали положительными, характерными для АПС-резистентности [5, 43].

Хорошая корреляция между показателями АПС-резистентности и носительством генотипов *F5L(1961)GA* и *F5L(1961)AA* определена в ранее представленных работах [256, 358, 430]. Однако общепризнано, подтвердить или

исключить тромбофилию Лейден можно только при проведение генетического обследования [110, 116, 201, 225, 419].

Одним из перспективных направлений клинической гемостазиологии является применение интегральных методов исследования, в частности теста генерации тромбина (ТГТ), отражающего функциональное состояние системы гемостаза в целом с учетом взаимодействия между собой как про-, так и антикоагулянтных факторов [66, 69, 288, 299]. Данный метод в отличие от традиционных коагуляционных тестов показывает обнадеживающие результаты при оценке степени выраженности активации гемостаза при развитии тромбоэмболических и гестационных осложнений, в том числе у носительниц тромбофилического генотипа мутации Лейден.

Установлено что усиление тромбинового потенциала характерно для развития преэклампсии и задержки роста плода. При этом состояние гиперкоагуляции по показателям ТГТ предшествует клиническим проявлениям заболевания [176, 232, 234, 347, 373].

Имеется достаточное количество исследований, свидетельствующих о повышенной генерации тромбина в ТГТ у носительниц мутации Лейден [123, 194, 332, 470, 487], в том числе и при физиологическом течение беременности [395, 472]. Несмотря на высокую чувствительность ТГТ к функциональным нарушениям системы гемостаза исследований, направленных на изучение роли этого фактора на развитие осложнений беременности у носительниц генетических тромбофилий нами не было найдено.

Подводя итог изложенному можно отметить, что чувствительность функциональных тестов при исследовании системы гемостаза и маркеров тромбофилии во время осложненного течения беременности различна [116, 360, 416]. Несмотря на то, что большинство видов осложнений беременности обусловлено повышенной генерацией тромбина, что подчеркивают многочисленные авторы [125, 232, 233, 269, 339, 342, 379, 390, 413, 437], их прогнозирование, диагностика и лечение в настоящее время не опираются на результаты исследования гемостаза. Интегральный метод диагностики

функциональных нарушений в системе гемостаза – тест генерации тромбина в различных клинических ситуациях рассматривается лишь только в области научных изысканий.

Таким образом, в связи с отсутствием алгоритмов посиндромальной лабораторной диагностики акушерских осложнений при носительстве мутации Лейден отсутствует целостное понимание фенотипической проявленности тромбофилического генотипа вовремя как физиологического, так и осложненного течения беременности. Соответственно, нет возможности на доказательном уровне обосновать этапы персонифицированной патогенетически обоснованной профилактики плацента опосредованных осложнений. Для преодоления данной неопределенности и получения объективных инструментов, необходимых для прогнозирования клинически значимых событий (ВТЭО, ПЭ, ЗРП, ПР и ПОНРП) необходимы дополнительные разработки и исследования проспективного характера достаточной мощности [380, 506].

1.4 Гепаринопрофилактика гестационных осложнений

Понимание ключевой роли тромбина в реализации основных реакций системы гемостаза и развития тромбоза обосновывает основную стратегию профилактики тромбоэмболических заболеваний, смысл которой заключается в следующем – если предотвращено избыточное образование тромбина, предотвращено образование тромбозов [72]. Если учесть тот факт, что большинство осложнений беременности также связано с избыточной генерацией тромбина [176, 232, 234, 347, 373, 282, 283, 468], данный тезис можно экстраполировать и на группу женщин высокого риска развития преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов, формирование которых обусловлено нарушением перфузии и дисбалансом в системе гемостаза на уровне плаценты [286, 446, 448, 452, 456, 490, 511].

Более 40 лет назад использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) было предложено в качестве профилактической помощи женщинам с плацента опосредованными состояниями в личном анамнезе [163]. Посылком для исследователей был тот факт, что патогенез данных акушерских осложнений един и обусловлен нарушением ремоделирования спиральных артерий [49, 51, 89, 98, 118, 154, 322, 425, 458] и дисбалансом гемостатических реакций на уровне плаценты. Механизмы, посредством которых НМГ могут повлиять на предупреждение вышеуказанных нарушений при становлении плаценты остаются не ясными, но имеющиеся предпосылки касаются в основном его некоагулянтных свойств.

Многие авторы в исследованиях *in vitro* и в эксперименте показали, что НМГ является одним из факторов, регулирующих инвазию и рост трофобласта. В 2006 году О. Erden с соавторами нашли один из механизмов, связанный с улучшением инвазии трофобласта путём использования НМГ у пациентов с историей ранних репродуктивных потерь. Они установили, что эноксапарин натрия может уменьшать синтез мембранного белка Е-кадгерина, который выполняет супрессорную роль в клеточной инвазии [231].

Годом позже, N. Di Simone с соавторами (2007) определили роль матриксных металлопротеиназ (MMPs) и тканевых ингибиторов (TIMPs) в модуляции воздействия НМГ на инвазию трофобласта. Гепарин значительно усиливал как про-ММП, так и активные формы металлопротеиназ, а также повышал инвазивность гигантских клеток синцитиотрофобласта [216].

В исследование Y. Chen с соавторами (2012) установили многофакторность некоагулянтных действий НМГ. Определено двойное влияние препарата на разрастание трофобласта, характеризующееся стимулированием разрастания клеток при низких (0,25-2,5 МЕ/мл) и ингибированием при высоких концентрациях (25-250 МЕ/мл). Также в работе показано, что кроме стимуляции разрастания НМГ оказывал аналогичное действие на инвазию трофобласта. В терапевтических дозах (0,25-2,5 МЕ/мл) он способствовал инвазии и подавлял ее, если концентрация достигала 25-250 МЕ/мл. Дополнительно авторами определено влияние НМГ на

выделение человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) клетками трофобласта. В терапевтической дозе (0,025-0,25 МЕ/мл) НМГ значительно ингибировал выделение ХГЧ, с увеличением концентрации ингибирование выделения ХГЧ уменьшалось, но незначительно [179].

На дозозависимый эффект действия НМГ на трофобласт указывают многие авторы. Необходимо отметить, что с целью стандартизации исследований в различных лабораториях определены диапазоны эквивалентные профилактическим и терапевтическим (0,05-0,25 МЕ/мл) дозам и превышающим таковые (5-250 МЕ/мл) [326, 434].

В исследованиях S. Drewlo и соавторов (2011) определено, что при воздействии терапевтических доз НМГ (0,25-2,5 МЕ/мл) отмечается увеличение пролиферации цитотрофобласта и дифференцировка синцитиотрофобласта. Превышение концентрации НМГ вызывало очаговый некроз или апоптоз синцитиотрофобласта. Также исследователями описано отрицательное действие НМГ при назначении пациенткам с клиникой ПЭ. Данное утверждение авторы подтвердили тем, что НМГ после первого триместра значительно повышает синтез растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), что приводит к патологическому связыванию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарного фактора роста (PlGF). В результате белки не способны выполнять ангиогенную функцию и поддерживать эндотелиальный гемостаз, что моделирует состояние аналогичное тяжелой преэклампсии [223].

Группой ученых из Канады (2017) также показано, что НМГ влияют на ангиогенные белки плазмы крови. В первый час после применения препарата у пациенток группы высоко риска по развитию преэклампсии в сроке беременности 24 недели отмечалось увеличение в плазме уровней PlGF ($p = 0,006$), sFlt-1 ($p = 0,03$) и миелопероксидазы (MPO, $p = 0,03$). Однако исследователи интерпретировали полученные данные по-другому. Авторы предположили, что НМГ индуцирует повышенную секрецию PlGF из эндотелиальных клеток и обеспечивает этим мобилизацию эндотелий-связанных sFlt-1 и MPO тем самым уменьшая антиангиогенное действие sFlt-1 [383].

Дополнительные механизмы НМГ предполагают противовоспалительное действие. Более ранние исследования описывают иммуносупрессивное влияние гепарина на клеточный иммунный ответ. В эксперименте *in vitro* М. Attanasio с соавторами (1998) показано, что после обработки крови НМГ в дозе 0,5 ед/мл отмечалось подавление экспрессии генов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [117].

В труде А.М. Gori и соавторов (2004) определено, что НМГ способны ингибировать тканевый фактор, продукцию и экспрессию провоспалительных цитокинов моноцитами человека. Стимулирование НМГ вызвало значительное дозозависимое ингибирование IL-1 β , IL-6, TNF- α , при этом не оказало влияние на продукцию противовоспалительного IL-10 мононуклеарными клетками [264].

Группа авторов из Италии (2017) *in vitro* представили новый молекулярный механизм, посредством которого НМГ оказывает противовоспалительное действие на плаценту при ПЭ. Была исследована экспрессия гена и цитокинового медиатора воспаления (*HMGB1*) и белка RAGE плацентами у женщин с ПЭ по сравнению с плацентами при физиологическом течении беременности. Через 24 часа после обработки терапевтическими дозами НМГ обнаружено значительное повышение экспрессии гена *HMGB1* и снижение уровня белка *HMGB1* при отсутствии динамики в уровне белка RAGE. Авторы пришли к выводу, что НМГ модулирует провоспалительную ось *HMGB1*/RAGE в плаценте человека, что сопровождается значимым снижением экспрессии IL-6 и TNF- α через 48 часов после применения НМГ [531].

Противоположные данные получили V. Bruno с соавторами (2018) при проведении исследования направленного на изучение иммунологических эффектов НМГ у здоровых женщин, а также на ткани плаценты у женщин, перенесших искусственные аборты. Путем картирования фенотипических изменений, а также индукции секреции цитокинов и хемокинов было показано преимущественно активирующее провоспалительное действие НМГ как на макрофаги, так и на клетки-Th *in vitro*. Ученые утверждают, что результаты *in vivo* могут отличаться от таковых *in vitro*. Как основную причину отличия они определяют то, что в работе

изучались прямые эффекты, в то время как действие *in vivo* включает в себя несколько клеточных и молекулярных взаимодействий, в том числе влияние НМГ.

Аналогичный эффект НМГ был получен при обработке плаценты. Отмечалось снижение Th2 и увеличение Th17 и IL-6, что указывало на преимущественно провоспалительную роль НМГ. В заключение авторы предположили, что применение НМГ будет полезно в лютеиновую фазу цикла и на этапе имплантации, когда требуется в основном преобладание провоспалительных цитокинов [160].

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что некоагуляционное действие НМГ многогранно и неоднозначно. Представленные молекулярно-биологические эффекты НМГ предполагают различные мишени приложения на уровне синцитиотрофобласта и плацентарной ткани, напрямую зависящие от гестационного срока воздействия и дозы применяемого препарата. Клинические исследования применения НМГ с целью профилактики плацента опосредованных осложнений характеризуются неоднородностью по включению пациенток с генетической тромбофилией и иллюстрируют противоречивые данные.

Наибольшее количество работ представлено по вопросу профилактики ранних репродуктивных потерь. Отсутствие учета генетической предрасположенности к тромбозам при формировании групп сравнения продемонстрировало отсутствие эффективности гепаринопрофилактики [187, 206, 417, 513].

Например, в многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) (2010) было включено 294 женщины с двумя и более эпизодами потери плода на сроке до 24 недель. Критерием исключения определено наличие в анамнезе и в настоящую беременность АФС и генетических форм тромбофилий. Получали терапию эноксапарином натрия в дозе 40 мг подкожно и 75 мг аспирина с 7 недель беременности 147 пациенток, остальные активно наблюдались без терапии. Потери плода были одинаковыми в группах женщин с терапией и без нее (22% и 20% соответственно) [187].

Аналогичные результаты получены учеными во Франции (2015) при проведении мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, направленного на изучение использования эноксапарина натрия для профилактики репродуктивных потерь до 20 недель беременности. В исследование включено 256 женщин с двумя и более репродуктивными потерями в анамнезе до 15 недель гестации при отсутствии у них АФС и генетических форм тромбофилий. Получали терапию эноксапарином натрия в суточной дозе 40 мг подкожно 138 участниц исследования с 5 недель гестации. Использование эноксапарина натрия не повлияло на число репродуктивных потерь до 20 недель – 30,4% против 23,7% в группе без терапии НМГ ($p = 0,26$) [417].

Отсутствие эффективности применения НМГ с целью профилактики ранних репродуктивных потерь у женщин с отсутствием тромбофилии было подтверждено в ходе еще двух рандомизированных многоцентровых исследований HABENOX и ALIFE. Критерием исключения из исследований было наличие как генетических, так и приобретенных форм тромбофилий. Статистически значимой эффективности терапии НМГ (с аспирином или плацебо) в сравнении с монотерапией аспирином у женщин с тремя и более выкидышами в анамнезе не отмечено [206, 513].

В противоположность приведенным выше результатам имеются сообщения о высокой эффективности терапии НМГ с целью профилактики повторных выкидышей [119, 150]. Внимания заслуживает исследование В. Brenner и соавторами (2000) включавшее 50 женщин с наследственной тромбофилией и с рецидивирующей потерей беременности. Проведена оценка эффективности и безопасности применения НМГ эноксапарина натрия. После подтверждения тромбофилии 61 последующую беременность лечили НМГ в течение всей беременности и 4 недель после родов. Дозировка определена как 40 мг в сутки у женщин с одиночным тромбофилическим дефектом и 80 мг в сутки при сочетанных тромбофилиях. Женщины с АФС ежедневно дополнительно получали ацетилсалициловую кислоту (75 мг). Согласно заключениям автором профилактика НМГ привела к снижению риска репродуктивных потерь на 70%:

НМГ 46/61 (75%) против 38/193 (20%) в группе не леченных [RR 0,31; (95%CI 0,20-0,48; $p < 0,0001$)]. Кроме того, показано что Эноксапарин в дозе 40 мг в сутки привел к живорождению в 69% (24/35) гестациях по сравнению с 83% (19/23) у женщин, получавших 80 мг в сутки, что не имело значимой разницы ($p = 0,37$) [150].

В исследование A.M. Badawy и соавторов (2008) вошли 340 женщин с необъяснимыми самопроизвольными привычными выкидышами. Пациентам группы исследования назначали НМГ (Эноксапарин натрия по 20 мг в сутки подкожно) с момента подтверждения жизнеспособности плода до 34 нед беременности. Пациентки группы контроля гепаринопрофилактику не получали. Определена достоверная разница в частоте как ранних (НМГ 4,1% против 8,8% в группе контроля, [RR 0,47; (95%CI 0,33-0,67; $p < 0,001$)]), так и поздних выкидышей (НМГ 1,1% против 2,3% в группе контроля [RR 0,48; (95%CI 0,23-0,97; $p = 0,04$)]) [119].

В Кохрановском обзоре (2014), включающем 1 228 женщин, рабочая группа пришла к выводу, что применение НМГ у женщин с необъяснимым привычным выкидышем при отсутствии генетических форм тромбофилий не оправдано (НМГ против плацебо OR 1,16 [95%CI 0,93-1,45]; НМГ и аспирин по сравнению с плацебо OR 1,01 [95%CI 0,87-1,16]; НМГ и аспирин против аспирина OR 1,11 [95%CI 0,94-1,30]). Эксперты заключили, что данных относительно пользы использования НМГ для профилактики репродуктивных потерь у женщин с тромбофилией не достаточно и требует проведения дальнейших исследований [205].

Результаты исследований по профилактике поздних осложнений гестации (ПЭ, ЗРП и ПОНРП) при использовании НМГ более согласованы.

В проекте G. Mello и соавторов (2005) 80 женщин без наследственной тромбофилии были рандомизированы либо для получения НМГ (дальтепарин 5 000 единиц в сутки) ($n = 41$), либо в группу с отсутствием лечения ($n = 39$). Использование НМГ начали сразу при подтверждении беременности и продолжали

до родов. Профилактическое применение НМГ было связано с уменьшением числа ПЭ на 26% (НМГ 7,3% против 28,2% без лечения) [RR 0,26; (95%CI 0,08-0,86; $p = 0,02$)] и числа случаев задержки роста плода на 33,8% (НМГ 9,8% против 43,6% без лечения) [RR 0,14; (95%CI 0,03-0,56; $p = 0,0006$)] [387].

В работе ученых из Франции (2011) показаны идентичные результаты. Авторы исследовали эффективность эноксапарина натрия для профилактики преэклампсии у женщин с предшествующей тяжелой ПЭ и без носительства АФА и генетических форм тромбофилий. Было рандомизировано 224 пациентки. Беременные группы исследования ($n = 112$) получали эноксапарин натрия (4 000 МЕ в сутки) начиная с положительного теста на беременность. Группа контроля ($n = 112$) была без лечения. Эноксапарин натрия значимо ассоциирован с меньшей частотой развития ПЭ: НМГ 8,9% ($n = 10/112$) против 25% (28/112) без лечения ($p = 0,004$) [RR 0,32; (95%CI 0,16-0,66; $p = 0,002$)] [268].

Противоположные результаты получены рабочей группой из Милана (2012) при проведении многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, направленного на сравнение применения НМГ (надропарин 3 800 МЕ в сутки) ($n = 63$) с целью профилактики поздних осложнений гестации к отсутствию терапии ($n = 65$). Носительство приобретенных и врожденных форм тромбофилий не учитывалось при формировании групп. Использование НМГ не изменило общее число осложнений беременности (ПЭ, ЗРП, HELLP и ПОНРП), объединенное число которых в группе с НМГ определено в 20,6% (13/63) против 18,5% (12/65) в группе без терапии [RR 1,15; (95%CI 0,47-2,0; $p = 0,81$)] [378].

Отсутствие эффективности профилактики поздних осложнений беременности посредством использования НМГ у женщин с подтвержденной генетической тромбофилией представлено в исследование TIPPS. Согласно результатам, применение НМГ (дальтепарин 5 000 МЕ один раз в сутки до 20 недель беременности, затем 5 000 МЕ дважды в сутки) не снижает частоту осложнений беременности, связанных с плацентарной недостаточностью, частоту потерь плода и ВТОЭ у женщин с наследственной тромбофилией. Суммарно указанные осложнения в группе с НМГ зарегистрированы в 17,1% (25/146) случаев

против 18,9% (27/143) в группе контроля [RR 0,89; (95%CI 0,48-1,63; $p = 0,89$)] [451].

В 2013 году Кохрановским сообществом опубликован систематический обзор и мета-анализ, изучающий использование НМГ для профилактики плацента опосредованных осложнений. Девять исследований сравнивали исходы беременности при применении НМГ (отдельно или в комбинации с дипиридамолом или низкодозированным аспирином) с исходами в группах без лечения. Было выявлено, что использование НМГ связано со статистически значимым снижением риска перинатальной смертности (6 исследований; 653 женщин; [OR 0,40; 95%CI 0,20-0,73]), случаев развития ЗРП (менее 10%) (7 исследований; 710 детей; [OR 0,41; 95%CI 0,27-0,61]), преждевременных родов до 34 (3 исследования; 494 женщины; [OR 0,46; (5%CI 0,29-1,73)] и до 37 (5 исследований; 621 женщин; [OR 0,72; 95%CI 0,58-0,90]) недель беременности [221].

В работе авторов из Нью-Дели (2016) показано благоприятное действие НМГ на перинатальные исходы. В рандомизированное, проспективное исследование типа случай-контроль включены 60 женщин с отягощенным акушерским анамнезом и с подтвержденным отсутствием АФС и генетической тромбофилии. Женщины исследуемой группы ($n = 30$) получали НМГ (Эноксипарин натрия, в профилактической суточной дозе подобранной согласно массе тела). Причем, начало терапии оговорено сроком 15 недель и менее. Пациентки группы контроля ($n = 30$) наблюдались стандартно. По окончании исследования определено, что дети матерей, получавших НМГ имели значимо большую массу тела (НМГ $2\,770 \pm 400$ г против $2\,530 \pm 0,533$ г в группе контроля, $p = 0,03$). Число новорожденных с оценкой по Апраг на 1 минуте <7 баллов в группе лечения было значимо меньше (НМГ 6,6% против 33,3% в группе контроля, $p = 0,04$) [483].

Один из самых крупных мета-анализов, включающим 13 рандомизированных клинических исследований с участием 987 беременных проведен в 2014 году М.А. Rodger и соавторами. Большая часть (39%) участниц имело либо генетическую, либо приобретенную форму тромбофилии. По данным

анализа представлены два вывода. Объединенные результаты показали снижение риска развития плацента-опосредованных осложнений (ПЭ, ЗРП и ПР) при применении НМГ на 48% (НМГ 18,7% против группы без НМГ – у 42,9%) [OR 0,57; 95%CI 0,36-0,91]. При этом снижение относительно риска тяжелых исходов беременности (ранняя ПЭ, ЗРП менее 5% и очень ранние ПР) составило 61% [OR 0,39; 95%CI 0,23-0,65] [454].

Обобщая данные по изучению вопроса о целесообразности применения НМГ для профилактики гестационных осложнений можно заключить, что на сегодняшний день определить его точную роль в данном процессе не возможно. Различия в дизайне исследований, гетерогенность стратификации пациентов в группы не позволяет обобщить выводы. Определенным является факт, что применение НМГ с целью предотвращения ранних репродуктивных потерь у пациенток без тромбофилического статуса не уместно [187, 206, 417, 513], а разноплановое малоизученное неантикоагулянтное действие НМГ на трофобласт и иммунологические реакции не исключает нанесение возможного вреда беременной [160, 223].

Применение НМГ для профилактики повторных поздних осложнений беременности (ПЭ, ЗРП и ПР), особенно тяжелых форм, предполагает в большей степени пользу, однако число исследований в данном направлении не достаточно [454]. Все представленные работы в принятие решения о назначении НМГ ориентированы на предыдущий неблагоприятный исход, а не патогенез заболевания.

Относительно целесообразности использования НМГ с целью профилактики гестационных осложнений у пациенток с генетической тромбофилией выводов сделать не возможно. В представленных исследованиях размер выборки как правило не значительный, определяется гетерогенность внутри групп по видам тромбофилий, что является не допустимым, так как патофизиология гемостаза для всех тромбофилий различна.

Учитывая многофакторность этиопатогенеза плацента опосредованных осложнений для последующих исследований крайне важно стратифицировать

пациенток в группы для гепаринопрофилактики опираясь не только на исходы беременности или носительство генетических тромбофилий, а в соответствие с патогенезом заболевания и фенотипической проявленность тромбофилического генотипа. Изучение медикаментозного вмешательства необходимо проводить в более однородных сфокусированных группах с объективно доказанным риском развития клинически значимых событий. При этом, доказательства, основанные на анамнестических данных и патологическом генотипе мало полезны для решения вопроса о применении НМГ. Для осуществления персонифицированного подхода к гепаринопрофилактике у носительниц тромбофилического генотипа необходимо наличие объективного маркера, характеризующего в том числе и дисбаланс в системе гемостаза [266, 327].

Подводя итог анализу вопроса о возможном влиянии мутации Лейден на реализацию репродуктивной функции женщины можно отметить, что носительство мутации является доказанным, генетически детерминированным фактором риска развития не только венозных тромбоэмболических, но и плацента опосредованных осложнений. Тем не менее, в опубликованных работах не рассматривается значимость фенотипической (субклинической) проявленности тромбофилического генотипа для формирования гестационных осложнений.

До настоящего времени не определена роль дополнительных факторов риска, в том числе коморбидности и выраженности АПС-резистентности, обусловленной мутацией Лейден, в клинической реализации тромбофилического генотипа.

Исследования по гепаринопрофилактике гестационных осложнений у носителей генетических тромбофилий малочисленны и противоречивы. Последнее, вероятно, обусловлено использованием антикоагулянтов лишь на основании наличия тех или иных факторов тромбогенного риска (генетических, анамнестических) и отсутствием внимания к возможностям влияния на патогенетические звенья патологического процесса, приводящего к осложнениям беременности.

Все выше сказанное определяет необходимость проведения проспективных когортных исследований достаточной мощности с целью идентификации лиц

высокого риска патологического течения гестационного процесса. В основу стратификации должен быть определен не патологический генотип мутации Лейден, а его фенотипическая (субклиническая) проявленность, подтвержденная высокочувствительными методами лабораторной диагностики нарушений в системе гемостаза. Гепаринопрофилактика гестационных осложнений в отобранных группах риска может быть полезна, что нуждается в доказательствах. Именно этим вопросам и была посвящена настоящая диссертационная работа.

Материалы Главы 1 опубликованы в следующих работах:

1. Григорьева, Е.Е. Значение аллельных полиморфизмов, обуславливающих склонность к тромбозам в выборе методов гормональной контрацепции / Е.Е. Григорьева, А.П. Момот, **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк // Баркагановские чтения : тр. III Сибирской науч.-практ. конф. гематологов / под ред. В.М. Брюханова, А.П. Момота, В.В. Яковлева, В.А. Елыкомова, В.Г. Лычева, Г.И. Костюченко, А.Н. Мамаева. – Барнаул: ОАО «Алтайский дом печати», 2010. – С. 41-50.
2. Григорьева, Е.Е. Связь варикозной болезни нижних конечностей с особенностями течения и исходов беременности / Е.Е. Григорьева, **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, Е.А. Шадымова и соавторы // Баркагановские чтения : тр. III Сибирской науч.-практ. конф. гематологов / под ред. В.М. Брюханова, А.П. Момота, В.В. Яковлева, В.А. Елыкомова, В.Г. Лычева, Г.И. Костюченко, А.Н. Мамаева. – Барнаул: ОАО «Алтайский дом печати», 2010. – С. 113-114.
3. Николаева, М.Г. Роль генетических детерминант тромбофилий в развитии акушерских осложнений (статья) / **М.Г. Николаева** // Баркагановские чтения : тр. III Сибирской науч.-практ. конф. гематологов / под ред. В.М. Брюханова, А.П. Момота, В.В. Яковлева, В.А. Елыкомова, В.Г. Лычева, Г.И. Костюченко, А.Н. Мамаева. – Барнаул: ОАО «Алтайский дом печати», 2010. – С. 83-87.

4. **Николаева, М.Г.** Роль генетических тромбогенных аллельных полиморфизмов у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в развитии гестоза / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, Е.Е. Григорьева, А.П. Момот, В.В. Яковлев и соавторы // Баркагановские чтения : тр. III Сибирской науч.-практ. конф. гематологов / под ред. В.М. Брюханова, А.П. Момота, В.В. Яковлева, В.А. Елыкомова, В.Г. Лычева, Г.И. Костюченко, А.Н. Мамаева. – Барнаул: ОАО «Алтайский дом печати», 2010. – С. 88-91.
5. Момот, А.П. Роль тромбогенных ДНК-полиморфизмов в выборе метода гормональной контрацепции / А.П. Момот, Е.Е. Григорьева, **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 2. – С. 70-78.
6. Сердюк, Г.В. Влияние врожденных факторов тромбогенного риска на развитие преэклампсии у беременных с сердечно-сосудистой патологией / Г.В. Сердюк, **М.Г. Николаева** // Вестн. гематологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 40-41.
7. Момот, А.П. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Гепаринопрофилактика / А.П. Момот, **М.Г. Николаева** // Медицинский совет – 2017. – № 13. – С. 71-79.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и методология исследования

Диссертационная работа основывается на материалах проспективного когортного исследования 1 120 пациенток, обратившихся за специализированной медицинской помощью на базы научных и клинических подразделений ФГБОУ ВО «Алтайский Государственный медицинский университет» Минздрава России и в Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России в период с 2009 по 2015 годы и на результатах одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования, проводимого в период 2015-2017 годы, в которое вошли 141 беременная женщина с проявленным фенотипом мутации *F5L(1961)GA*. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протоколы № 5 от 25.06.2009 г. и № 6 от 28.04.2015 г.). В соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра у всех женщин до момента включения в исследование было получено информированное согласие на использование биологического материала.

Нами определены три основных методологических этапа исследования (рисунок 2.1).

Первый этап. С целью определения связи носительства мутации Лейден (генотипы *F5L(1961)GA* и *F5L(1961)AA*) с развитием тромбозмболических и гестационных осложнений (РРП, ПЭ, ЗРП и ПР) на фоне коморбидных состояний в период с 2009 по 2015 годы проведено проспективное когортное наблюдательное исследование 1 120 беременных, проанализировано течение и исходы 2 749 беременностей.



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.

Критерии включения в исследование:

- женский пол;
- возраст 18-45 лет;
- отсутствие аномалии развития внутренних половых органов;
- информированное согласие женщины на проведение дополнительных методов исследования.

Критерии исключения из исследования:

- многоплодная беременность (в анамнезе или настоящая);
- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (в анамнезе или настоящая);
- экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации;
- аутоиммунные заболевания, включая антифосфолипидный синдром;
- наличие хромосомных aberrаций у супругов.

Выделено 2 группы:

1. Первая – 520 пациенток с генотипами *F5L(1691)GA* и *F5L(1691)AA* (средний возраст $30,2 \pm 4,7$ лет, суммарное число законченных беременностей – 1 127).

Критерий включения в группу – носительство генотипов *F5L(1691)GA* и *F5L(1691)AA*;

2. Группа контроля – 600 женщин нормозиготных в отношении изучаемых мутации (средний возраст $30,3 \pm 3,9$ лет, суммарное число законченных беременностей – 1 622).

Критерий включения в группу – генотип *F5L(1691)GG*.

Первая группа сформированы путем активного включения пациенток с выявленной генетической тромбофилией Лейден при обращении в Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Группа контроля сгенерирована из базы данных пациентов женского пола, обращающихся в клинические подразделения ФГБОУ ВО «Алтайский Государственный медицинский университет» Минздрава России с целью прохождения диспансеризации, для выбора метода контрацепции, на этапе

предгравидарной подготовки путем использования генератора случайных чисел [<http://www.calculator888.ru/generator-sluchajnyh-chisel>; дата доступа 2009, 2010 годы]. Автоматически выбранные пациентки активно приглашены к исследованию. В случае получения информированного согласия и соответствия критериям включения они введены в контрольную группу.

В рамках I этапа был проведен анализ по следующим направлениям:

- определение частоты венозных тромбоэмболических осложнений у женщин с генетической тромбофилией Лейден вне и во время беременности;
- определение частоты возникновения осложнений беременности (преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды) у женщин с генетической тромбофилией Лейден;
- определение роли коморбидных состояний в клинической реализации в виде тромботических и гестационных осложнений (преэклампсия, задержка развития плода, преждевременные роды) у женщин с генетической тромбофилией Лейден.

Методология оценки степени риска реализации патологического процесса:

На этапе одномерного анализа из общей совокупности первичных данных (анамнестические, соматический и гинекологический статус) определены факторы, достоверно связанные с носительством мутации Лейден. Характерной особенностью этих признаков с позиций статистического анализа данных является их дихотомический характер – регистрация признака на двух уровнях: его наличие или отсутствие. С этой целью нами проведено огрубление некоторых показателей/состояний: ИМТ $\geq 25 = 1$ и ИМТ $< 25 = 0$; возраст $\geq 35 = 1$ и возраст $< 35 = 0$ и так далее. Признак-отклик также являлся дихотомическим: наличие или отсутствие ВТЭО или гестационных осложнений.

Дихотомический характер признака отклика, а также предикторных признаков – определил выбор математико-статистического метода моделирования вероятности развития осложнения в пользу метода логистического регрессионного анализа с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Регрессионный анализ говорит не только о наличии взаимосвязи между одним

качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя и одной или несколькими зависимыми переменными, но и позволяет определить количественную оценку, выражающую силу с которой изучаемый фактор риска влияет на исход (заболевание) [37].

Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производилось путём сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии.

Второй этап: в рамках проспективного когортного наблюдательного исследования проведено изучение показателей системы гемостаза. Изучались АПС-резистентность по показателю нормализованного отношения (НО) и показатели теста генерации тромбина у 200 беременных (средний возраст $28,1 \pm 4,1$ лет), нормозиготных в отношении изучаемых мутаций и у 198 носительниц генотипа *F5L(1691)GA* (средний возраст $29,4 \pm 5,1$ лет). Включенные в исследование пациентки не получали антикоагулянты. Для детальной оценки показателей гемостаза в динамике течения беременности были выбраны 8 точек, учитывающие волны инвазии трофобласта и отражающие «критические» сроки беременности:

- 7-8 недель – интерстициальная инвазия цитотрофобласта (первая волна);
- 12-13 недель – спад пролиферативной активности цитотрофобласта, начало маточно-плацентарного кровотока;
- 18-19 недель – эндоваскулярная инвазия цитотрофобласта (вторая волна);
- 22-23 недели – прогрессивный продольный рост стволовых и промежуточных незрелых ветвей и увеличение числа генераций промежуточных дифференцированных ворсин;
- 27-28 недель – угасание инвазивных потенциалов интерстициального цитотрофобласта;
- 32-33 недели – созревание плаценты и интенсивный рост плода, появление растущих септ в плаценте;
- 36-37 недель – формирование специализированных терминальных ворсин [21, 68, 89];

- 2-3-е сутки после родоразрешения – максимальный риск развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений [302, 428, 493].

Особые требования были определены для критериев исключения группы контроля, так как одна из задач предполагала определение диапазона референсных значений показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности.

Критерии исключения из группы контроля:

- возраст беременной старше 35 лет;
- отягощенный акушерский и гинекологический анамнез;
- осложнение течения настоящей беременности;
- семейный и личный отягощенный геморрагический или тромботический анамнез;
- прием комбинированных оральных контрацептивов в течение 3-х последних месяцев до наступления настоящей беременности;
- оперативное родоразрешение в анамнезе или при настоящей беременности;
- наличие экстрагенитальной патологии (сахарного диабета, бронхиальной астмы, эндокринной патологии, наличие клинических проявлений мезенхимальной дисплазии, протезы клапана сердца и сосудов, острый пиелонефрит, цистит или обострение их хронического течения, злокачественные новообразования, носительство вируса иммунодефицита человека, вирусного гепатита В и/или С);
- аутоиммунные заболевания, включая антифосфолипидный синдром;
- наличие хромосомных aberrаций у супругов;
- прием лекарственных препаратов во время настоящей беременности, влияющих на систему гемостаза (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты);
- носительство мутаций Лейден [*F5LG(1691)A*] и/или [*F2G(20210)A*], а также гомозиготного полиморфизма *MTHFR* (677C>T).

Под референсным интервалом понимали ограниченный референсными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов

лабораторных исследований определенного показателя, полученного в референсной популяции состоящей из референсных индивидуумов. Референсные пределы в здоровой популяции определялись факторами межиндивидуальной биологической вариации и ограничивались двумя значениями, между которыми располагается 95% всех референсных значений, а по 2,5% их с каждой стороны отбрасывались, то есть ряд значений референсного интервала располагался между 2,5%-ным и 97,5%-ным уровнями (процентилями). Референсные интервалы вычисляли при исследовании не менее 120 проб «здоровых» лиц [19, 190].

В рамках II этапа был проведен анализ по следующим направлениям:

- определение диапазона значений показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности;
- изучение чувствительности, специфичности и прогностической значимости феномена АПС-резистентности при развитии тромбоэмболических и гестационных осложнений (ПЭ, ЗРП, ПР и ПОНРП);
- изучение взаимосвязи параметров системы гемостаза, включая АПС-резистентность с показателями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при осложненном течение беременности во втором и третьем триместре;
- изучение диагностической и прогностической значимости теста генерации тромбина при клинической реализации тромбофилического генотипа в виде осложнений в течение беременности.

Третий этап: проведение одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования, направленного на изучение эффективности, персонифицированной гепаринопрофилактики у носительниц мутации *F5L*, генотип *GA*, с АПС-резистентностью $\leq 0,49$.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2. Всего за период 2015-2017 годы была отобрана 161 пациентка, с АПС-резистентностью $\leq 0,49$ при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*. Все пациентки относились к промежуточному риску развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и не нуждались в проведении антенатальной тромбопрофилактики [78].

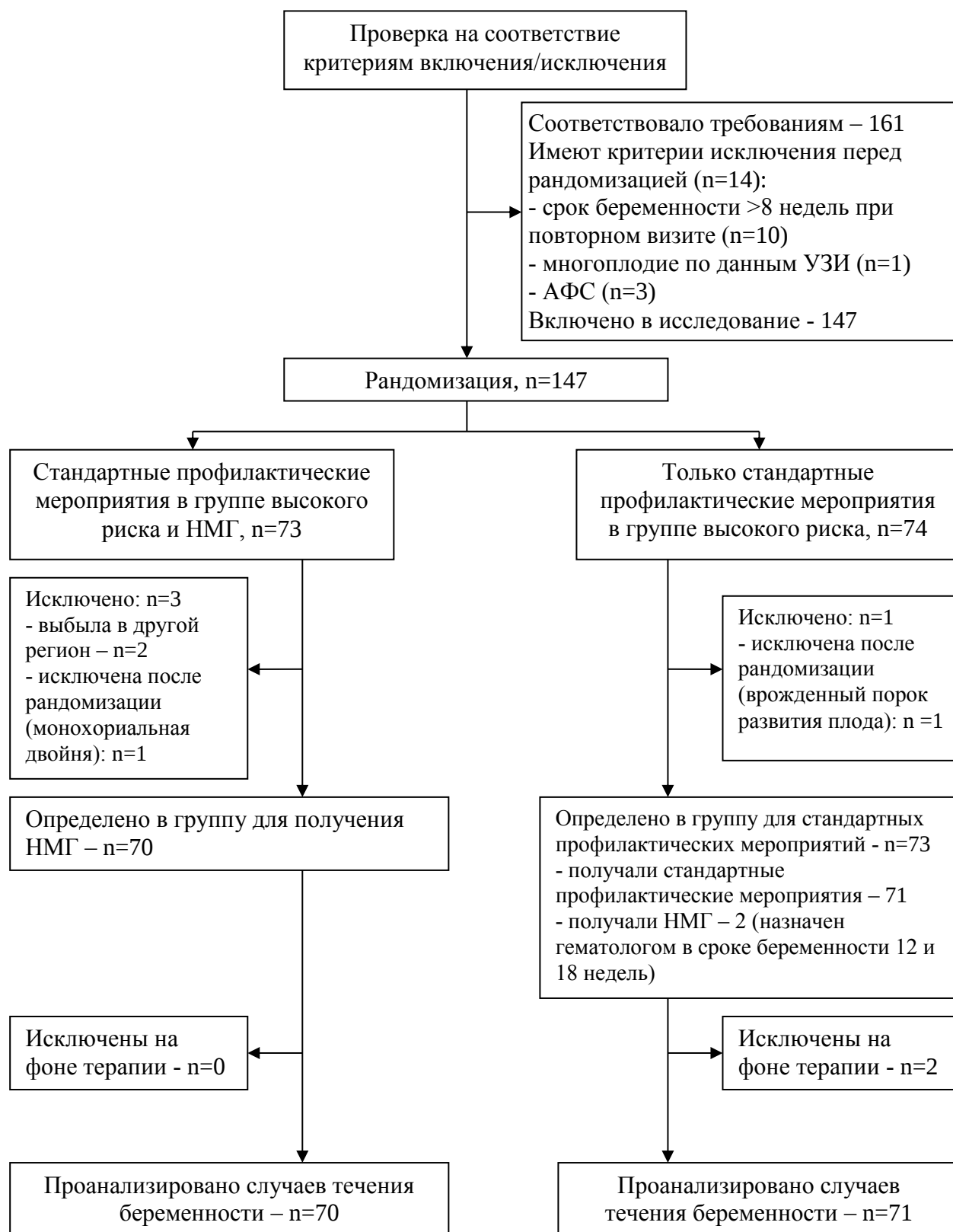


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования по определению эффективности гепаринопрофилактики гестационных осложнений у носительниц мутации *F5L(1691)GA* с выраженной АПС-резистентностью (нормализованное отношение $\leq 0,49$).

На этапе формирования групп 20 пациенток выбыло из дальнейшего наблюдения (рисунок 2.2). В результате рандомизирована 141 пациентка. Рандомизация осуществлялась простым блоковым методом [20]. В группу исследования вошли 70 пациенток (средний возраст $30,2 \pm 4,7$), которым со срока беременности 7-8 недель при показателе АПС-резистентности $\leq 0,49$, назначался надропарин кальция по 0,3 мл (2 850 МЕ анти-Ха) 2 раза в день на протяжении 14 дней. При сохраняющейся выраженности АПС-резистентности при сроках беременности 18-19 и 27-28 недель проводились повторные курсы гепаринопрофилактики. В группу сравнения вошла 71 беременная (средний возраст $30,3 \pm 3,9$), не получавшая антенатальную профилактику НМГ.

Необходимо отметить, что в обеих группах, пациентки высокого риска развития преэклампсии (группа исследования 52,9% (37 из 70) и группа сравнения 42,1% (32 из 71), $p > 0,05$) получали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг в сутки) с 12 недель беременности согласно положениям клинического протокола «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения)» [18].

К высокому риску развития преэклампсии отнесены пациентки с гипертензивными расстройствами во время предыдущей беременности и стадающие хронической гипертензией ($n = 17$ и $n = 20$ в группе исследования и $n = 15$ и $n = 17$ в группе сравнения, соответственно) [18].

Критерии включения в исследование (отличные от первого этапа):

- носительство мутации *F5L(1691)GA* с лабораторным фенотипом АПС-резистентность $\leq 0,49$ по (НО);
- одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле при сроке 6-7 недель и подтвержденной жизнеспособностью плода;
- информированное согласие пациентки на проведение гепаринопрофилактики.

Критерии исключения из исследования (отличные от первого этапа):

- генотип *F5L(1691)GG* и генотип *F5L(1691)AA*.

Наряду со стандартными методами обследования, регламентированными Приказом Минздрава России № 572н [75], у всех пациенток проводилось динамическое исследование АПС-резистентности и оценка образования тромбина в тесте генерации тромбина (калиброванная тромбография по Hemker [289]) в ранее выделенных контрольных точках

Конечными точками, определяющими эффективность назначения НМГ определены: число случаев умеренной/ тяжелой ПЭ, ЗРП и ПР.

В рамках III этапа исследования был проведен анализ по следующим направлениям:

- определить влияние гепаринопрофилактики на АПС-резистентность и показатели теста генерации тромбина;
- определить клиническую эффективность патогенетически обоснованной гепаринопрофилактики при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* с АПС-резистентностью по $HO \leq 0,49$.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Диспансеризация и родоразрешение беременных проводились согласно федеральным нормативным документам:

- Период 2009-2012 гг. – приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2 октября 2009 года № 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» [74].
- Период 2013-2017 гг. – Приказ МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 года «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» [75].

– Эхографическое исследование плода и доплерометрия проводились в соответствии с приказом № 457 МЗ РФ от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей» [77].

Наличие гестационных осложнений оценивалось врачами акушерами-гинекологами клинических подразделений ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Статистическому учету и последующему анализу подлежали следующие осложнения течения и исходов беременности:

1. Самопроизвольный выкидыш (код по МКБ-Х О03) – самопроизвольное изгнание или экстракция эмбриона (плода) массой до 500 граммов, что соответствует гестационному сроку менее 22 недель [15].

2. Преждевременные роды (код по МКБ-Х О60) – роды, наступившие в сроке от 22 до 37 полных недель беременности и при массе плода более 500 граммов. Выделяли спонтанные и индуцированные преждевременные роды [73].

3. Гестационная гипертензия (код по МКБ-Х О13) определялась как артериальная гипертензия, установленная после 20 недель беременности, без выраженной протеинурии [18].

4. Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) с присоединившейся ПЭ (код по МКБ-Х О11): диагностированная ранее артериальная гипертензия и появившаяся после 20 недель протеинурия (0,3 г белка и более в суточной моче и более) и/или внезапное нарастание протеинурии, если таковая имелаась до 20 недель беременности; и/или внезапная прогрессирующая АГ, которая до 20 недель контролировалась.

5. Преэклампсия (код по МКБ-Х О14) определялась как систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст.; у женщин с исходной гипотонией повышение уровня САД на 30 мм рт. ст. и/или ДАД на 15 мм рт. ст. по сравнению с исходным (артериальное давление в I триместре беременности), сопровождающаяся протеинурией: суточная потеря белка 0,3 г/л и более, любая протеинурия,

зафиксированная в разовой порции мочи [504]. Степень тяжести преэклампсии определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2011) [521].

– ПЭ средней степени тяжести (код по МКБ-Х О14.0): систолическое АД 140 мм рт. ст. и выше, но не более 160 мм рт. ст. и /или диастолическое АД 90 мм рт. ст. и выше, но не более 110 мм рт. ст., уровень протеинурии 0,3 г/л и более в суточной моче, но не выше 5г/л.

– Тяжелая ПЭ (код по МКБ-Х О14.1): систолическое АД 160 мм рт. ст. и выше, и /или диастолическое артериальное давление 110 мм рт. ст. и выше, уровень протеинурии 5 г/л и более в суточной моче или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, признаки полиорганной недостаточности, церебральной симптоматики.

6. Задержка роста плода (код по МКБ-Х О36.5; Р05) – критериями задержки роста плода являлись снижение массы тела и длины новорожденного (менее 10-го перцентиля оценочных таблиц в сравнении с популяционными номограммами), обусловленное нарушением гемодинамики в функциональной системе мать-плацента-плод [24, 464].

7. Особенности родоразрешения:

– Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение (код по МКБ-Х О80). Включены: случаи с минимальной помощью или без нее, с проведением эпизиотомии или без нее нормальные роды.

– Роды одноплодные, родоразрешение посредством кесарева сечения (код по МКБ-Х О82) – оперативное родоразрешение (экстренное, плановое, запланированное).

При выявлении экстрагенитальной патологии проводились консультации смежных специалистов. Под венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) понимали:

1. Тромбоз глубоких вен (код по МКБ-Х О22.3 – во время беременности и I82.8 – вне беременности) – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию.

2. Тромбоэмболия легочных артерий (код по МКБ-Х I26) – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов – эмболов, которые мигрировали из вен большого круга [9].

2.2.2 Исследование системы гемостаза

Исследование системы гемостаза проводилось в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Алтайский филиал (директор – проф., д.м.н. Момот А.П.) и лаборатории КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (заведующий – д.м.н. Мамаев А.Н.).

Стандартные (базовые) методы исследования показателей системы гемостаза выполнялись в соответствии с общепринятыми рекомендациями [Баркаган З.С., Момот А.П., 2008, 2011]. Определялось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена (ФГ), признаки тромбинемии – растворимые комплексы фибрин-мономеров (РФМК) и уровень D-димера.

Для углубленной оценки состояния системы гемостаза при мутации Лейден использовались высокочувствительные методы диагностики:

1. Наличие мутации гена *F5 G(1691)A* методом ПЦР выполняли с использованием реактивов фирмы НПО «Литех» (г. Москва). Материалом для исследования явилась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов периферической крови.

2. АПС-резистентность определялась с помощью набора реагентов «Фактор V-PC-тест» (фирма «Технология-Стандарт», Россия) – аналога соответствующего набора реагентов производства фирмы «Siemens» (Германия).

3. Для исследования генерации тромбина использовался планшетный флуориметр Fluoroskan Ascent «ThermoFisher SCIENTIFIC» (Финляндия) с программным обеспечением «Thrombinoscope 3.0.0.26». Коагуляция исследуемой

плазмы крови осуществлялась в присутствии 5,0 пмоль тканевого фактора и 4 мкмоль фосфолипидов (PPP-Reagent 5 pM, Thrombin Calibrator, FluCa-Kit).

Принцип теста генерации тромбина (ТГТ) заключается в измерении количества тромбина (в nM), который образуется при рекальцификации цитратной плазмы в присутствии фиксированной концентрации тканевого фактора (TF) и флюорогенного субстрата [289, 290].

На кривой ТГТ оценивали следующие показатели:

- пиковая концентрация тромбина (Peak thrombin, нмоль/л) – максимальная концентрация тромбина, достигаемая в процессе его генерации в образце;
- эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР, нмоль^хмин) – площадь под кривой генерации тромбина.

2.2.3 Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса

Оценка состояния фетоплацентарного комплекса проводилась на базе центра перинатальной диагностики КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края с использованием диагностических ультразвуковых систем «Sonoace 8800» (Medison, Южная Корея) и Voluson 730 Expert (General Electric Medical Systems).

С помощью ультразвуковой фетометрии устанавливался диагноз задержка роста плода (ЗРП), его форма и степень.

Допплерометрическое исследование проводилось во втором (с 18 недель гестации) и третьем триместрах для оценки кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артериях пуповины. Использовались показатели: СДО (отношение максимальной систолической к конечной диастолической скоростями кровотока) и индекс резистентности (IR – соотношение разницы максимальной систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к максимальной систолической скорости кровотока).

Степень нарушения кровотоков определяли согласно классификации М.В. Медведева [45]. Выделяли три степени тяжести гемодинамических нарушений:

I степень: А – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном кровотоке, Б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранном маточно-плацентарном кровотоке.

II степень: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических изменений (сохранен конечно-диастолический кровоток).

III степень: критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) при сохранном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

2.3 Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51) [36]. Проверка вариационных рядов на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилкоксна (Shapiro-Wilk's W-test). Данные лабораторных показателей представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала (95%CI) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Референсные интервалы вычисляли при исследовании не менее 120 проб группы контроля [19, 190]. Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрических методов. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли относительный риск (RR) и 95%-ный доверительный интервал (95%CI). Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$.

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя и под множеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии (β), достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента (p), оценкой показателя согласия (Concordant) – фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, а также результатами ROC-анализа с оценкой численного показателя площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve), которые отражают качество модели логистической регрессии.

Все предикторы проходили проверку на коллинеарность (независимость) – коррелирующие переменные исключались из последующего анализа. Общая оценка согласия модели и реальных данных производилась с использованием теста согласия Хосмера – Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test). Достигнутый уровень значимости для этого критерия определен как $p > 0,05$, т.е. принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных [37].

Принимая во внимание, что показатель AUC отражает число лиц, у которых реализуется зависимый признак (ВТЭО, гестационные осложнения) при определенном наборе изучаемых предикторов, мы использовали его числовые показатели как соответствующие критерии степени риска для изучаемой модели (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Таблица соответствия численного показателя площади под ROC-кривой (AUC) степени риска реализации зависимого признака (заболевания)

Интервал AUC	Качество модели	Степень риска
0,9-1,0	Отличное	Очень высокий риск
0,8-0,9	Очень хорошее	Высокий риск
0,7-0,8	Хорошее	Умеренный риск
0,6-0,7	Среднее	Низкий риск
0,5-0,6	Неудовлетворительное	Нет риска

Для определения прогностической ценности количественной оценки показателей системы гемостаза в развитии осложнений беременности в выделенных точках использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней (AUC). Точность (эффективность, значимость) теста (Ac) – вычисляли как процентное отношение количества истинных результатов диагностического теста к общему числу полученных результатов:

$$Ac = \frac{TN + TP}{FN + TN + FP + TP} * 100, \quad (1)$$

где: TP (*True Positives*) – верно классифицированные положительные случаи (т.н. истинно положительные случаи);

TN (*True Negatives*) – верно классифицированные отрицательные случаи (т.н. истинно отрицательные случаи);

FN (*False Negatives*) – положительные случаи, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода). Это т.н. «ложный пропуск» – интересующее нас событие имеет место, но ошибочно не обнаруживается (т.н. ложноотрицательные случаи);

FP (*False Positives*) – отрицательные случаи, классифицированные как положительные (ошибка II рода); это т.н. «ложное обнаружение» – при фактическом отсутствии изучаемого события ошибочно принимается решение о его наличии (ложноположительные случаи).

Основные критерии оценки эффективности терапии определены как: абсолютный риск в группе исследования (EER) и группе контроля (CER), относительный риск (RR), снижение абсолютного риска (ARR) и относительного риска (RRR), число больных необходимых лечить (NNT), 95%-ный доверительный интервал (CI-95%) для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$ [28].

Глава 3

КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ НОСИТЕЛЬСТВА МУТАЦИИ ЛЕЙДЕН

Цель исследования: определить клиническую реализацию носительства мутации Лейден (генотипы *F5L(1961)GA* и *F5L(1961)AA*) в виде тромбозэмболических и гестационных осложнений, таких как ранние репродуктивные потери (РРП), преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП) и преждевременные роды (ПР) в зависимости от сопутствующих факторов риска.

Задачи исследования:

- Изучить частоту возникновения ВТЭО у женщин с тромбофилическими генотипами *F5L(1961)GA* и *F5L(1961)AA* и путем проведения многофакторного анализа (логит-регрессии) определить структуру факторов риска развития тромбозэмболических событий.
- Изучить частоту возникновения осложнений беременности (РРП, ПЭ, ЗРП и ПР) у женщин с тромбофилическими генотипами *F5L(1961)GA* и *F5L(1961)AA* и путем проведения многофакторного анализа (логит-регрессии) определить структуру факторов риска развития данных состояний.
- Определить роль коморбидности в клинической реализации носительства мутации Лейден в виде тромбозэмболических и гестационных осложнений, таких как РРП, ПЭ, ЗРП и ПР.

3.1 Клиническая характеристика групп исследования

Клиническая характеристика групп исследования представлена в таблице 3.1. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, этнической принадлежности. Исследованию подлежали запланированные беременности, их суммарное число у пациенток основной группы составило – 1 127, в группе контроля 1 622.

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика групп проспективного исследования

Клиническая характеристика	Основная группа (генотипы мутации Лейден), n = 520		Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> n = 600		Статистические показатели			
	абс	уд. вес (%)	абс	уд. вес (%)	p	RR	95%CI	
Возраст	30,2±4,7 (Me=30 [22;40])		30,3±3,9 (Me=31 [23;39])		p > 0,05			
Русские	475	91,3	539	89,9	p > 0,05			
Паритет беременностей								
Первобеременные	131	25,2	234	39,0	<0,0001	0,53	0,41	0,68
Повторнородящие	253	49,6	254	42,3	>0,05	—	—	—
Всего беременностей	1 276		1 834		—	—	—	—
Артифициальные аборты	149	11,7	212	11,6	>0,05	—	—	—
Запланированные беременности	1 127	88,3	1 622	88,4	>0,05	—	—	—
Роды, как исход беременности	789	70,0	1 444	89,0	<0,0001	0,78	0,75	0,82

Для определения возможной роли наследственных факторов в реализации тромбоэмболических и гестационных осложнений изучены семейный тромботический и репродуктивный анамнез групп исследования.

Изучение семейного анамнеза тромбозов в проведенном исследовании свидетельствует, что тромботические события у родственников пациенток, носительниц мутации Лейден по сравнению с группой контроля встречались статистически значимо чаще во все возрастные периоды: 235 эпизодов (45,2% от 520) против 92 (15,3% от 600), соответственно [OR 4,55; 95%CI 3,43-6,05; p < 0,0001]. Та же тенденция сохранялась и у родственников первой линии родства в возрасте до 50 лет. В основной группе ВТЭО до 50 лет зарегистрированы

у 143 родственников (27,5% от 520), в контрольной у 25 (4,2% от 600) [OR 8,53; 95%CI 5,46-13,32; $p < 0,0001$].

Интересные результаты получены при изучении структуры «молодых» тромбозов родственников первой линии родства. У родителей пациенток, носительниц мутации Лейден, в структуре преобладали венозные тромбозы (ТГВ и ТЭЛА) – 51% (73 из 143), а у родителей женщин контрольной группы – артериальные (инфаркт миокарда и ОНМК) – 84% (21 из 25) [OR 5,83; 95%CI 1,90-17,90; $p = 0,0021$] (рисунки 3.1, 3.2).

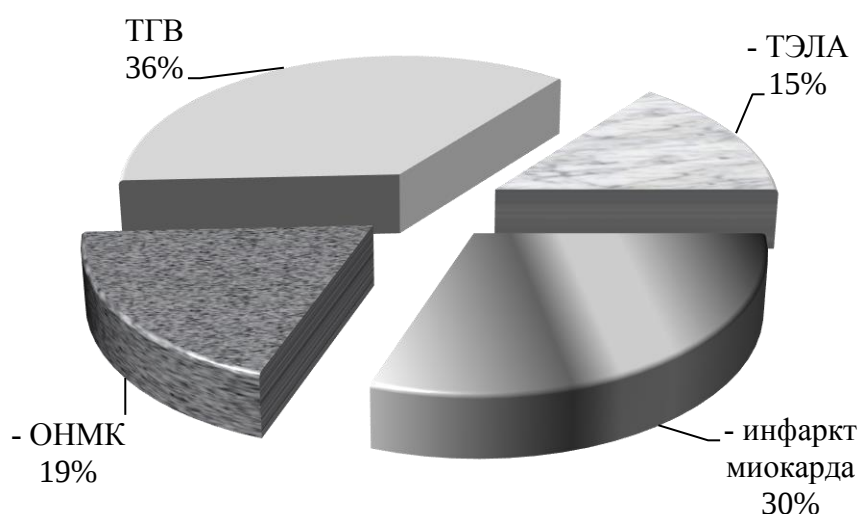


Рисунок 3.1 – Структура тромбозов у родственников первой линии родства в возрасте до 50 лет, в группе пациенток, носительниц мутации Лейден.

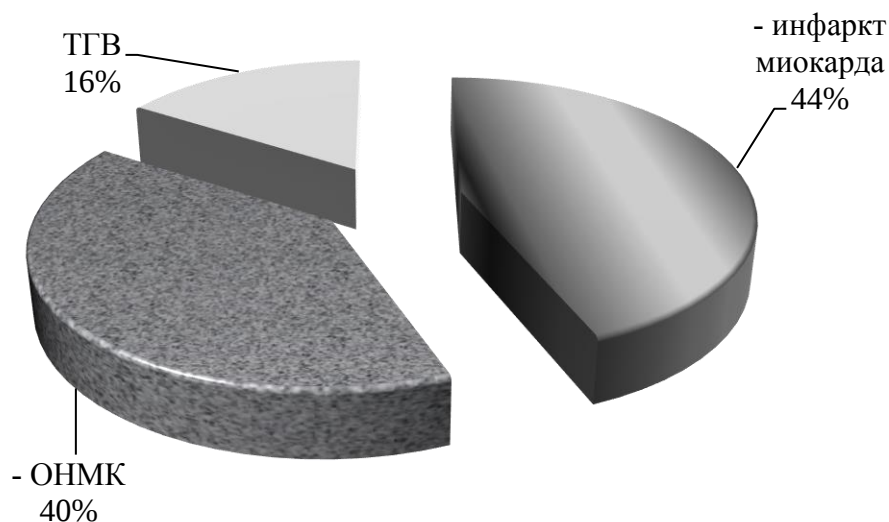


Рисунок 3.2 – Структура тромбозов у родственников первой линии родства в возрасте до 50 лет в группе нормозиготных пациенток – генотип *F5L(1691)GG*.

Таким образом, можно предположить, что носительство мутации Лейден имеет семейную историю венозных тромбоэмболических осложнений.

Для определения значимости репродуктивного анамнеза матерей в реализации деторождения участниц исследования проведен анализ акушерских и перинатальных осложнений по материнской линии.

У матерей, пациенток носительниц мутации Лейден статистически значимо чаще определены репродуктивные потери. Наличие ранних репродуктивных потерь в анамнезе определено у 8,7% (45 из 520) родительниц носительниц мутации Лейден против 5,7% у нормозиготных пациенток, генотип *F5L(1691)GG* ($p = 0,05$). Антенатальная гибель плода произошла у 22 матерей пациенток с мутацией Лейден, что в 6,5 раз чаще, чем в группе контроля – 4 эпизода ($p = 0,0006$). Течение беременности у матерей пациенток основной группы значимо чаще осложнилось развитием ПЭ (2,3% против 0,7%, $p = 0,039$) и преждевременными родами (2,0% против 0,7%, $p = 0,01$) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Семейный репродуктивный анамнез пациенток при носительстве мутации Лейден и при генотипе *F5L(1691)GG*

Клинический анамнез	Основная группа (генотипы мутации Лейден), n = 520		Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> n = 600		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	OR	95%CI
Эпизодов репродуктивных потерь у матерей всего	67	12,9	38	6,3	0,0002	2,3	1,5 -3,4
в том числе: – до 12 недель	45	8,7	34	5,7	0,05	1,6	1,1-2,6
– антенатальная гибель плода	22	4,2	4	0,7	0,0006	6,5	2,2-19,2
Преждевременные роды	15	2,9	4	0,7	0,01	4,3	1,4-13,1
Преэклампсия у матери	12	2,3	4	0,7	0,039	3,4	1,1-10,6
Кровотечение после родов	6	1,2	4	0,7	0,36	1,8	0,51-6,4

Таким образом, носительство мутации Лейден ассоциировано сотягощенным репродуктивным анамнезом по материнской линии, как по числу перинатальных потерь [OR 2,3; 95%CI 1,5-3,4; $p = 0,0002$], так и по количеству акушерских осложнений [OR 3,89; 95%CI 1,74-8,71; $p = 0,0009$].

С целью определения особенностей соматического статуса пациенток групп исследования, нами было изучено более 30 нозологических форм. В таблице 3.3 представлены наиболее значимые и часто встречающиеся нозологии. Диагностика выделенных состояний осуществлялась смежными специалистами согласно директивным документам с использованием лабораторных, функциональных и клинических методов.

Таблица 3.3 – Соматический статус пациенток при носительстве мутации Лейден и при генотипе *F5L(1691)GG*

Нозологическая форма	Основная группа (генотипы мутации Лейден), n = 520		Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> n = 600		Статистические показатели		
	абс.	уд.вес (%)	абс.	уд.вес (%)	p	RR	95%CI
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	496	95,4	376	62,7	<0,0001	18,0	10,7-30,5
Гипертензивная болезнь сердца	109	21,0	46	7,7	<0,0001	3,2	2,2-4,6
Хроническая гипотензия	185	35,6	234	39,0	0,4964	0,9	0,7-1,2
ВБНК	202	38,8	96	16,0	<0,0001	3,3	2,5-4,4
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	94	18,1	100	16,7	0,5603	1,1	0,8-1,5
Хронический цистит	20	3,8	14	2,3	0,1596	1,6	0,8-3,3
Хронический пиелонефрит	74	14,2	86	14,3	0,9498	1,0	0,7-1,4
Болезни органов дыхания (J00-J99)	187	36,0	164	27,3	0,0021	1,5	1,2-1,9
Хронический бронхит	16	3,1	0	0,0	0,0112	38,3	2,3-64,2
Хронический тонзилит	163	31,3	145	24,2	0,0061	1,4	1,1-1,9

Продолжение таблицы 3.3

Нозологическая форма	Основная группа (генотипы мутации Лейден), n = 520		Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> n = 600		Статистические показатели		
	абс.	уд.вес (%)	абс.	уд.вес (%)	p	RR	95%CI
Хронический гайморит	8	1,5	19	3,2	0,0616	0,4	0,2-1,0
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	161	31,0	108	21,6	0,5663	1,1	0,8-1,5
Хронический поверхностный гастрит	131	25,2	69	13,8	0,0614	1,4	0,9-2,1
Камни желчного пузыря	8	1,5	4	0,7	0,2341	2,1	0,6-7,3
Др. болезни желчного пузыря (дискинезия)	7	1,3	15	3,0	0,1223	0,5	0,2-1,2
Неспецифический реактивный гепатит	15	2,9	20	3,3	0,6113	0,8	0,4-1,7
Болезни щитовидной железы (E00-E07)	69	13,3	164	27,3	<0,0001	0,4	0,3-0,6
Гипотиреоз вследствие йодной недостаточности	41	7,9	104	17,3	<0,0001	0,4	0,3-0,6
Аутоиммунный тиреоидит	28	5,4	60	10,0	0,0082	0,5	0,3-0,9
Ожирение и другие виды избыточности питания	180	34,6	143	23,8	<0,0001	1,7	1,3-2,2
Избыточная масса тела (предожирение, ИМТ ≥ 25)	151	29,0	117	19,5	<0,0001	1,7	1,3-2,3
Ожирение 1 степень (ИМТ ≥ 30)	21	4,0	12	2,0	0,0773	1,9	0,9-4,0
Ожирение 2 степень (ИМТ ≥ 35)	8	1,5	5	0,8	0,3729	1,7	0,5-5,4
Дефицит массы тела	5	1,0	9	1,5	0,4644	0,7	0,2-2,0

Число соматически здоровых пациенток сопоставимо в обеих группах: 8,6% (45 из 520) в основной и 11,2% (67 из 600) в группе контроля [OR 0,8; 95%CI 0,5-1,1; p = 0,1588]. Одно заболевание диагностировано у 15,0% (78 из 520) женщин основной и у 36,8% (221 из 600) группы сравнения [OR 0,3; 95%CI 0,2-0,4; p < 0,0001].

Однофакторный анализ полученных данных показал, что носительницы мутации Лейден значимо чаще страдают варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК) (код по МКБ – I83), гипертензивной болезнью сердца (код по МКБ – I11, I15), избыточной массой тела (код по МКБ – E66) и хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания (ХВЗОД).

На основании изучения соматического статуса пациенток групп исследования установлено, что при носительстве мутации Лейден на одну пациентку приходится $2,3 \pm 0,2$ нозологии, у женщин с генотипом *F5L(1691)GG* – $1,8 \pm 0,3$; что не имеет статистической значимости. С практической точки зрения представляет интерес структура соматической патологии, которая значимо различна в группах исследования, что может быть весьма полезным при прогнозировании клинической реализации носительства мутации Лейден и разработке стратегии риска и его профилактики.

Изучение гинекологического статуса предполагало анализ менструальной функции и гинекологической заболеваемости (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Гинекологический статус пациенток при носительстве мутации Лейден и при генотипе *F5L(1691)GG*

Нозологическая форма	Основная группа (генотипы мутации Лейден), n = 520		Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> n = 600		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	RR	95%CI
Menarche	$13,5 \pm 1,1$ (Me=13 [12;15])		$12,8 \pm 1,7$ (Me=12,8 [12;14])		p > 0,05		
Продолжительность цикла	$29,9 \pm 2,7$ (Me=29 [25;40])		$29,2 \pm 3,1$ (Me=28,8 [25;35])		p > 0,05		
Половой дебют	$18,5 \pm 3,8$ (Me=18 [15;21])		$18,1 \pm 3,7$ (Me=30 [15,6;37])		p > 0,05		
Контрацепция	249	47,9	277	46,2	0,5441	1,1	0,8-1,4
В том числе: – барьерная	169	32,5	191	31,8	0,7864	1,0	0,8-1,3
– комбинированная гормональная	67	12,9	71	11,8	0,6986	1,1	0,8-1,5
– внутриматочная	14	2,7	15	2,5	0,5803	0,8	0,4-1,8

Продолжение таблицы 3.4

Нозологическая форма	Основная группа (генотипы мутации Лейден), n = 520		Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> n = 600		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	RR	95%CI
Не воспалительные болезни женских половых органов	109	21,0	68	11,3	<0,0001	2,1	1,5-2,9
В том числе – лейомиома матки	32	6,2	20	3,3	0,0266	1,9	1,1-3,4
– эндометриоз матки (аденомиоз)	16	3,1	17	2,8	0,7228	1,1	0,6-2,3
– железистая гиперплазия эндометрия	9	1,7	4	0,7	0,1504	2,4	0,7-8,1
– первичная олигоменорея	33	6,3	14	2,3	0,0019	2,8	1,5-5,3
– обильные месячные	19	3,7	13	2,2	0,113	1,7	0,9-3,6
Хронический эндометрит	81	15,6	58	9,7	0,0032	1,7	1,2-2,5
Женское бесплодие	79	15,2	46	7,7	0,0002	2,1	1,4-3,1

Выраженных нарушений в становлении и характере менструальной функции в группах сравнения не выявлено. Однако, первичная олигоменорея (N91.3) в основной группе встречалась статистически значимо чаще, чем в группе контроля (6,3% против 2,3% соответственно, $p < 0,0019$). Эффективными методами контрацепции (комбинированная гормональная и внутриматочная) пользовались женщины обеих групп в равном отношении. Удивляет тот факт, что каждая седьмая пациентка (12,9% от 520), носительница мутации Лейден, использовала в качестве контрацепции комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), несмотря на то, что носительство мутации Лейден относится к IV категории приемлемости по использованию КГК [384].

Анализ гинекологической заболеваемости показал, что при носительстве мутации Лейден женщины статистически значимо чаще страдают лейомиомой матки (D25) (6,2% против 3,3% соответственно, $p < 0,0266$) и хроническим эндометритом (N71.1) (15,6% против 9,7% соответственно, $p < 0,0032$).

У пациенток основной группы в 15,2% (79 из 520) наблюдений диагностируется женское бесплодие (N97), в большинстве случаев (80% от 79) первичное, неуточненное (N97.9), что значительно больше, чем у нормозиготных женщин ($p = 0,0002$).

Подводя итог изучению клинических характеристик пациенток на предгравидарном этапе при носительстве мутации Лейден и при генотипе *F5L(1691)GG* можно сделать следующие выводы:

- носительство мутации Лейден в 27,5% случаев сопряжено с тромботическими событиями у родственников первой линии до 50 лет, что в 6,6 раза чаще, чем при нормальном генотипе *F5L(1691)GG* [OR 8,53; 95%CI 5,46-13,32; $p < 0,0001$];
- носительство мутации Лейден ассоциировано с отягощенным репродуктивным анамнезом по материнской линии, как по числу перинатальных потерь [OR 2,3; 95%CI 1,5-3,4; $p = 0,0002$], так и по количеству акушерских осложнений [OR 3,89; 95%CI 1,74-8,71; $p = 0,0009$];
- носительство мутации Лейден ассоциировано с патологией органов системы кровообращения: гипертензивной болезнью сердца [OR 3,2; 95%CI 2,2-4,6; $p < 0,0001$] и ВБНК [OR 3,3; 95%CI 2,5-4,5; $p < 0,0001$]; метаболическими нарушениями – ИМТ ≥ 25 [OR 1,7; 95%CI 1,3-2,3; $p < 0,0001$]; хроническими воспалительными процессами как генитальной [OR 1,7; 95%CI 1,2-2,5; $p = 0,0032$], так и экстрагенитальной локализации [OR 1,4; 95%CI 1,1-1,9; $p = 0,0061$].

Таким образом, женщины-носительницы мутации Лейден еще на предгравидарном этапе или в межгестационный период имеют ассоциацию постоянных неуправляемых и сравнительно управляемых факторов риска развития тромбоэмболических и гестационных осложнений, от выраженности которых, вероятно, и будет зависеть степень клинической реализации тромбофилического генотипа Лейден как вне, так и во время беременности.

3.2 Клиническая реализация гомозиготного генотипа *F5L(1691)AA*

Гомозиготное носительство мутации Лейден [*F5L(1691)AA*] является фактором высокого риска развития тромбоэмболических осложнений [140, 247, 253, 533], увеличивая риск возникновения последних в 17-80 раз [40, 128, 191, 204, 357, 523].

Данное утверждение согласуется с данными, полученными в представленной работе. Из 20 пациенток, носительниц генотипа *F5L(1691)AA*, тромботические события зарегистрированы у 25,0% женщин (5 из 20), против 14,0% (70 из 500) при генотипе *F5L(1691)GA* и 1,5% (9 из 600) в группе контроля. Риск развития тромбозов у редких гомозигот *F5L(1691)AA* в 16,6 раз [RR 16,6; 95%CI 6,1-45,2; $p < 0,0001$] выше по сравнению с нормозиготным генотипом *F5L(1691)GG* и в 2,4 раза [RR 2,1; 95%CI 0,9-4,7; $p = 0,0587$] выше по сравнению с группой при генотипе *F5L(1691)GA*.

Необходимо отметить, что эпизод острого ВТЭО у 4 пациенток зарегистрирован в возрасте $21,7 \pm 1,5$ лет и у одной в возрасте 39 лет. Во всех случаях острые (первичные) тромбозы инициированы беременностью. Из 5 эпизодов острого тромбоза локализация в одном случае определена в области глубоких вен голени, в трех – в области подвздошно-подколенно-бедренного сегмента, в одном случае диагностирована ТЭЛА. В последующем, у трех пациенток тромбозы приобрели рецидивирующее течение, за 7 лет наблюдения зарегистрировано 8 случаев ретромбозов. Эпизоды повторных тромбозов в 7 наблюдениях спровоцированы гестационным процессом, в одном – травмой костей голени.

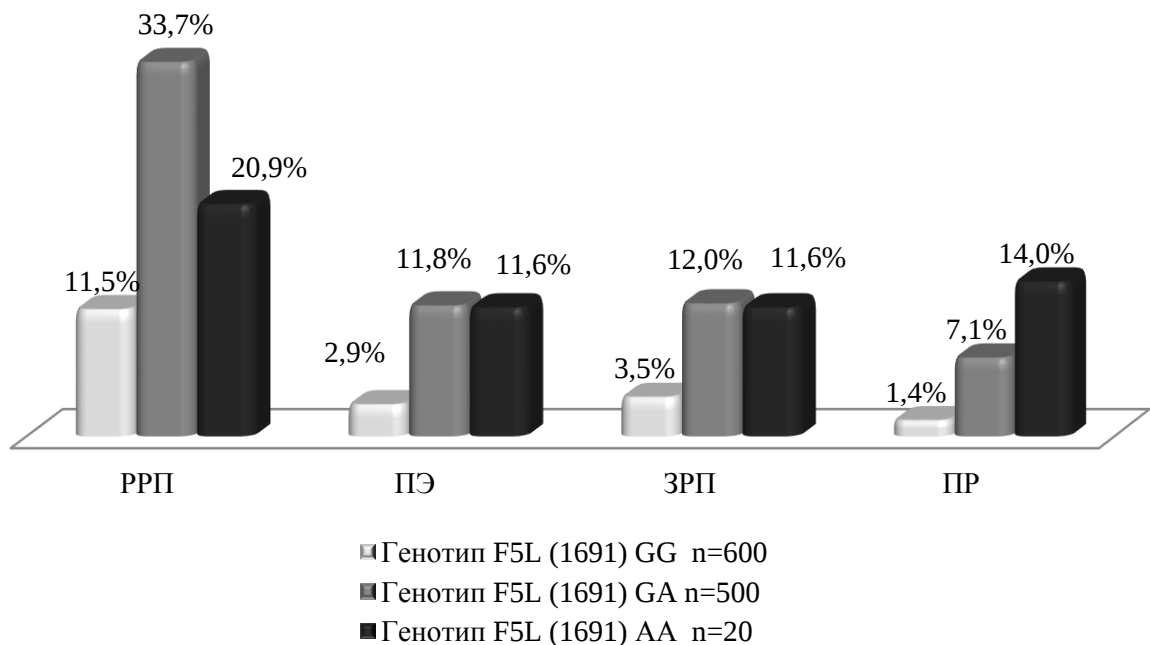
Анализ дополнительных факторов риска, способствующих реализации ВТЭО у редких гомозигот [*F5L(1691)AA*] показал, что из 5 женщин у 4 диагностирована ВБНК, у трех – избыточная масса тела ($ИМТ \geq 25$) и в одном случае гипертензивная болезнь сердца. Коморбидность определена в трех наблюдениях (все с рецидивирующим течением тромбозов). Семейный тромботический анамнез родственников первой линии в возрасте до 50 лет отягощен у двух из 5 пациенток.

Принимая во внимание незначительное число наблюдений ($n = 20$) в представленном исследовании провести статистических расчетов достаточной мощности не предоставляется возможным. Полученные данные лишь подтверждают утверждение, что гомозиготное носительство *F5L(1691)AA* является фактором высокого риска развития ВТЭО, а именно:

- риск развития ВТЭО в 16,6 раз [RR 16,6; 95%CI 6,1-45,2; $p < 0,0001$] выше по сравнению с нормозиготным генотипом *F5L(1691)GG*;
- характерен молодой возраст дебюта ВТЭО ($21,7 \pm 1,5$ лет);
- характерно рецидивирующее течение тромбозов (60% из 5), которое реализуется в рамках коморбидности.

Далее была изучена реализация репродуктивной функции женщин, носительниц редкого тромбофилического генотипа *F5L(1691)AA*.

У 20 носительниц редкой гомозиготы *F5L(1691)AA* зарегистрировано 42 запланированные беременности. Исходы законченных случаев представлены на рисунке 3.3.



n – количество запланированных беременностей в группе.

Рисунок 3.3 – Исходы запланированных беременностей в зависимости от носительства патологического аллеля по *F5*:
F5L(1691)GG, *F5L(1691)GA*, *F5L(1691)AA*.

Анализ показал, что число неблагоприятных исходов и осложнений беременности у гомозиготных носительниц *F5L(1691)AA* статистически значимо больше чем у нормозиготных женщин и сопоставимо с таковым при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Статистические показатели по исходам беременности в зависимости от носительства патологического аллеля по *F5*: *F5L(1691)GG*, *F5L(1691)GA*, *F5L(1691)AA*

Анализируемый показатель	Генотип <i>F5L(1691)AA</i> по отношению к генотипу <i>F5L(1691)GG</i>				Генотип <i>F5L(1691)AA</i> по отношению к генотипу <i>F5L(1691)GA</i>			
	Статистические показатели				Статистические показатели			
	p	RR	95%CI		p	RR	95%CI	
Репродуктивные потери до 12 недель	0,0393	1,8	1,0	3,8	0,1285	0,6	0,4	1,1
ПЭ всего	0,0030	3,7	1,6	8,8	0,9831	1,0	0,4	2,3
в том числе ПЭ тяжелая	0,0034	8,8	2,1	44,1	0,1509	2,8	0,7	11,3
Задержка роста плода	0,0102	3,1	1,3	7,2	0,9880	1,0	0,4	23,0
Родов всего	0,0142	0,8	0,6	0,9	0,8914	1,0	0,8	1,2
в том числе ПР	<0,0001	8,9	3,9	20,5	0,0755	2,0	0,9	4,3

Так, например, риск ранних репродуктивных потерь у редких гомозигот статистически значимо больше, чем у нормозиготных представительниц по *F5* в 1,8 раза, риск ПР в 8,9 раза. Течение беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)AA* сопряжено с риском развития ПЭ (RR 3,7; $p < 0,0001$) и ЗРП (RR 3,1; $p < 0,0001$) относительно нормозигот [*F5L(1691)GG*] и соответствует современным данным [466, 480].

Необходимо отметить, что в 9 случаях (31,0% от 42) у гомозиготных носительниц *F5L(1691)AA* беременность протекала благоприятно и закончилась

родами в срок. Таким образом, мутация Лейден не является основным фактором, определяющим развитие гестационных осложнений.

Небольшая численность группы носительниц генотипа *F5L(1691)AA* ($n = 20$) не позволяет сделать окончательных выводов о степени риска развития акушерских осложнений. Важно отметить, что риск развития осложнений беременности сопоставим у носительниц генотипа *F5L(1691)AA* и генотипа *F5L(1691)GA*, что представляет практический интерес, так как распространенность гетерозиготного носительства *F5L(1691)GA* достаточно высока и составляет 4-15% [34, 104, 247, 336, 439, 442, 444].

Разработка алгоритмов диспансеризации носительниц мутации Лейден, основанных на аналитических данных хорошего качества позволит своевременно модифицировать поведение пациентов и проводить профилактические мероприятия.

3.3 Клиническая реализация тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в виде тромботических событий

Принимая во внимание клинические характеристики групп исследования, необходимо отметить, что у пациенток при гетерозиготном носительстве мутации *F5L(1691)GA* значимо чаще определены факторы, которые являются доказанными предикторами развития ВТЭО и используются в шкалах оценки риска развития указанных состояний [9, 168]. Нами проведен многофакторный анализ (логистическая регрессии), направленный на определение роли и значимости носительства гетерозиготного генотипа *F5L(1691)GA* в реализации ВТЭО посредством определения стандартизованных регрессионных коэффициентов (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости факторов риска развития ВТЭО [генотипы *F5L(1691)GG* и *F5L(1691)GA*, $n = 1\ 100$]

Переменная (предиктор)	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-5,3146	–	–	–	–
Генотип <i>F5L(1691)GA</i>	1,8741	0,3819	<0,0001	6,4541	3,0527-13,6454
ВБНК	0,7390	0,2674	0,0046	2,1327	1,2626-3,6024
Возраст ≥ 35	0,6689	0,2770	0,0197	1,9083	1,1087-3,2846
Гипертензивная болезнь сердца	0,6324	0,3043	0,0424	1,8546	1,0213-3,3676
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	0,5808	0,1737	0,0012	1,7558	1,2490-2,4684
Семейная история тромбозов до 50 лет	0,5063	0,2889	0,0797	1,6591	0,9417-2,9231
ХВЗОД	0,2788	0,2591	0,2819	1,3216	0,7953-2,1963
Процент конкордации 93,21%					
Chi-squared – 112,749; $p = <0,0001$					
AUC = 0,83; 95%CI 0,80-0,85					
Примечание – Свободный член – математическая константа, не имеющая математической интерпретации; коэффициент (β) – коэффициент регрессии, весовое значение для каждой предикторной переменной модели; p – значение – значение вероятности, указывающее на то, что переменная связана с переменной отклика; отношение шансов (OR) – величина, указывающая на сколько увеличится переменная отклика при увеличении указанной переменной на 1, при сохранении остальных показателей модели; 95% доверительный интервал (95%CI) для оценки отношения шансов.					

Согласно полученным результатам, наибольший регрессионный коэффициент определен для переменной «генотип *F5L(1691)GA*», что определяет его максимальное влияние на зависимую переменную (эпизод ВТЭО) среди всех

значимых независимых переменных (предикторов) представленных в модели. Данное заключение согласуется с утверждением экспертов Королевского колледжа акушеров гинекологов [438], в котором гетерозиготный генотип *F5L(1691)GA* рассматривается как постоянный фактор риска развития тромбоза у женщин без личного анамнеза ВТЭО.

В нашем исследовании риск развития тромбозов при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* в различные возрастные периоды составил 9,3 [RR 9,3; 95%CI 4,7-18,5; $p < 0,0001$] относительно нормозиготных [*F5L(1691)GG*] пациенток.

Во всех 9 случаях тромбозов в группе контроля диагностирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ). У 6 пациенток ТГВ определен вне беременности и индуцирован в 5 наблюдениях приемом комбинированных гормональных контрацептивов, в одном – проведением блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза при диафизарном переломе большеберцовой кости (2 сутки послеоперационного периода).

В трех наблюдениях ТГВ зарегистрирован во время беременности: один эпизод – в первом триместре беременности, два – в послеродовом периоде (3 и 6 сутки). Локализация тромбозов представлена в семи эпизодах в области глубоких вен голени, в двух наблюдениях в области подвздошно-подколенно-бедренного сегмента.

При анализе соматической патологии женщин контрольной группы с ТГВ определено, что 7 пациенток имели избыточную массу тела (ИМТ >25), в 6 наблюдениях диагностирована ВБНК. Случаев ретромбозов в контрольной группе не было.

У 70 пациенток носительниц тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в различные периоды жизни зарегистрировано 98 эпизодов тромботических событий: у 45 (64,3% от 70) – однократный эпизод ВТЭО; у 22 (31,4% от 70) – один случай ретромбоза; в 3 (4,3% от 70) наблюдениях по два случая ретромбоза (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Структура венозных тромбозов при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* у женщин репродуктивного возраста, в зависимости от действия дополнительного фактора риска

Клиническая ситуация	Тромбозы всего, n = 98			
	Первичные (острые)		Ретромбозы	
	абсолютное число	уд. вес в структуре (%)	абсолютное число	уд. вес в структуре (%)
Прием КГК	41	58,6	0	0,0
Беременность	12	17,1	21	75,0
Послеоперационный период	9	12,9	4	14,3
Идиопатические	7	10,0	0	0,0
Перенесенное ОРВИ	1	1,4	3	10,7
Всего	70	100	28	100
Примечание – КГК – комбинированные гормональные контрацептивы; ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция.				

Нами изучена структура первичных (острых) флеботромбозов в зависимости от индуцирующего тромботическое событие фактора у носителей генотипа *F5L(1961)GA* (рисунок 3.4).

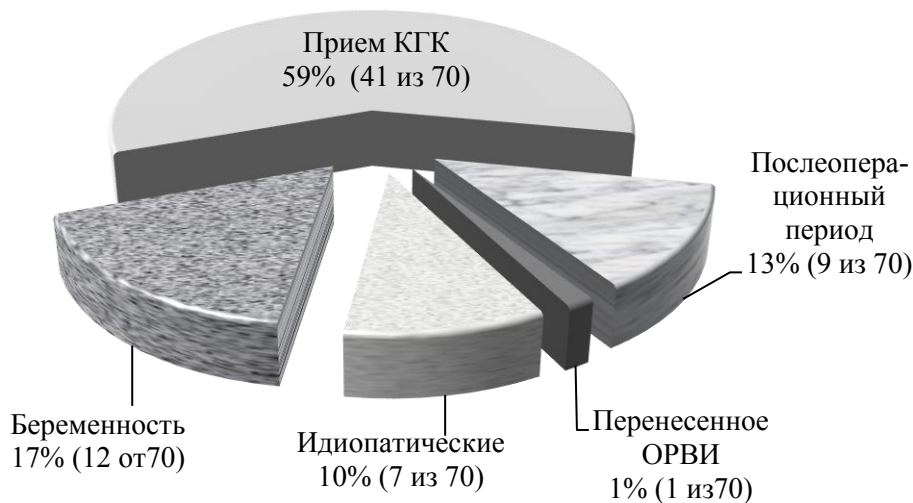


Рисунок 3.4 – Структура первичных (острых) флеботромбозов у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA* по основному индуцирующему фактору.

В общей сложности, вне беременности тромботические события произошли у 58 (11,6% от 500) женщин и составили 65 эпизодов, частота ретромбозов определена в 12,1% (7 из 65) случаев.

Анализ структуры первичных тромбозов вне беременности показал, что в 71,4% (50 из 70) наблюдений острый тромбоз – следствие ятрогении (прием КГК – 41 и хирургическое вмешательство – 9).

Как уже было отмечено ранее, прием эстрогенсодержащих гормональных контрацептивов противопоказан при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* [384], однако 63 пациенткам исследуемой группы был предложен именно данный вид плановой контрацепции, который клинически реализовался тромботическими событиями в 65,1% (41 из 63) случаях. Пациентки с тромбозами принимали препараты, содержащие как 30, так и 20 мкг этинилэстрадиола. Из 41 эпизода КГК-индуцированного тромбоза в 30 случаях процесс локализовался в области глубоких вен голени, в 10 – в области подвздошно-подколенно-бедренного сегмента, в одном случае диагностирована ТЭЛА. В процессе лечения двум пациенткам был имплантирован кава-фильтр. Эпизодов ретромбозов на фоне приема КГК не было.

Принимая во внимание, что эстрогенсодержащие лекарственные средства широко используются в практике гинеколога (контрацепция, менопаузальная гормональная терапия, циклы стимуляции и т.п.) мы рассчитали риск развития ВТЭО на фоне приема КГК у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA*, который в нашем случае составил – 9,2 [RR 9,2; 95%CI 3,9-21,9; $p < 0,0001$].

У 9 женщин (12,9% от 70 эпизодов тромбоза) клиническая реализация носительства генотипа *F5L(1691)GA* в виде острого тромбоза, произошла после гинекологических операций, осуществляемых лапароскопическим доступом (15,3% от 59 гинекологических операций). У всех 9 пациенток присутствовали дополнительные факторы риска в виде: варикозной болезни нижних конечностей, ИМТ ≥ 25 ; эпизодов репродуктивных потерь в анамнезе, что, по совокупности данных позволило их отнести в группу умеренного риска развития ВТЭО после хирургического вмешательства (3-4 балла) [84, 168]. Отметим, что гепаринопрофилактика в послеоперационном периоде данным пациенткам

не проводилась. Нами рассчитан риск развития ВТЭО у пациенток носительниц генотипа *F5L(1961)GA* после гинекологических операций, осуществляемых лапароскопическим доступом, который в нашем случае составил – 9,6 [RR 9,6; 95%CI 0,54-171,5; $p = 0,1243$] – статистическая значимость не определена.

В 7 наблюдениях (10% от 70 эпизодов острого тромбоза или 1,4% на 500 женщин) причину первичного тромбоза установить не удалось (определен только в группе носительниц генотипа *F5L(1961)GA*). У всех пациенток с идиопатическим флеботромбозом в течение первого года случился эпизод ретромбоза на фоне ОРВИ ($n = 3$) или после хирургического вмешательства ($n = 4$).

Вирусная инфекция, как фактор, индуцирующий первичный тромбоз, определена в одном случае.

На следующем этапе были более детально рассмотрены факторы риска, приведшие к рецидиву ВТЭО. Вне беременности ретромбозы зарегистрированы у 7 пациенток, рецидив случился в течение первого года после эпизода острого идиопатического (неспровоцированного) тромбоза.

В 4 случаях (57,1% от 7) ретромбоз инициирован хирургическим вмешательством. Всем пациенткам выполнены гинекологические операции лапароскопическим доступом: два случая – лапароскопия эндометриоидных кист яичников; одно наблюдение – сальпингоовариолизис и один эпизод – консервативная миомэктомия. Продолжительность операций составила от 30 до 45 минут. У всех четырех пациенток риск развития ВТЭО был расценен как умеренный и на этапе пребывания в стационаре женщины получали гепаринопрофилактику в течение 5-7 суток. Послеоперационный период протекал благоприятно. Рецидив тромбоза у всех пациенток зарегистрирован на этапе амбулаторного наблюдения (8, 10, 18 и 21 сутки после оперативного вмешательства). Необходимо отметить, что больные после выписки из стационара не получали терапии, направленной на профилактику тромбоза, профилактика заключалась в использовании градуированных компрессионных чулок. Для подтверждения диагноза ТГВ всем пациенткам выполнено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование нижних конечностей. Локализация тромба

определена в бассейне вен нижних конечностей (глубокие вены голени – 3 эпизода, подвздошно-подколенно-бедренный сегмент – один эпизод).

В 3 наблюдениях рецидив тромбоза зарегистрирован на фоне ОРВИ среднетяжелого течения, характеризующегося гипертермией до 39,0°; выраженными симптомами интоксикации, длительным постельным режимом. Во всех случаях ретромбоз реализовался на этапе выздоровления (8-10 сутки от начала заболевания) с локализацией тромба в области глубоких вен голени.

Во время беременности носительство генотипа *F5L(1691)GA* реализовалось тромботическими событиями у 33 пациенток (6,6% от 500), первичные флеботромбозы, индуцированные беременностью зарегистрированы у 12 пациенток, эпизоды ретромбозов определены в 21 наблюдении.

Для удобства восприятия материала нами выделены группы беременных согласно характеристикам риска ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде представленным в Российских и зарубежных клинических рекомендациях [438]:

1) Бессимптомные пациентки (не имеющие эпизодов тромбоза в личном анамнезе).

2) Однократное ВТЭО в анамнезе, ассоциированная с транзиторными факторами риска.

3) Многократные эпизоды ВТЭО в анамнезе (таблица 3.8.):

Таблица 3.8 – Реализация ВТЭО во время гестации в зависимости от генотипа [*F5L(1691)GA*] и [*F5L(1691)GG*] и наличия личного тромботического анамнеза

Клиническая ситуация	Основная группа, генотип <i>F5L(1691)GA</i> , n = 1 085			Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> , n = 1 622			p
	абс. число бер-тей	абс. число ВТЭО	уд. вес (%)	абс. число бер-тей	абс. число ВТЭО	уд. вес (%)	
Число беременностей у бессимптомных пациенток (не имеющих эпизодов тромбоза)	1 027	12	1,2	1 622	3	0,2	0,0069

Продолжение таблицы 3.8

Клиническая ситуация	Основная группа, генотип <i>F5L(1691)GA</i> , n = 1 085			Контрольная группа, генотип <i>F5L(1691)GG</i> , n = 1 622			p
	абс. число бер-тей	абс. число ВТЭО	уд. вес (%)	абс. число бер-тей	абс. число ВТЭО	уд. вес (%)	
Однократное ВТЭО в анамнезе, в том числе	45	–	–	0	0	–	–
– с проведением гепаринопрофилактики антенатально	10	0	0	–	–	–	–
– без гепаринопрофилактики	35	18	51,4	–	–	–	–
Множественные эпизоды ВТЭО в анамнезе, в том числе	13	–	–	0	0	–	–
– гепаринопрофилактика антенатально проводилась с нарушениями режима	13	3	23,1	–	–	–	–
Всего	1 085	33	3,0	1 622	3	0,2	<0,0001
Примечание – n – число беременностей.							

В нашем исследовании у ранее бессимптомных (в анамнезе) носительниц генотипа *F5L(1691)GA* течение 12 беременностей (1,2% от 1 027) осложнилось эпизодом первичного ВТЭО, что статистически значимо больше чем при генотипе *F5L(1691)GG* – 3 эпизода (0,2% от 1 622) [RR 4,7; 95%CI 1,5-14,7; p = 0,0069]. В 1 случае диагностирован тромбоз яремной вены справа; в 9 случаях тромбоз локализовался в области глубоких вен голени и у двух пациенток определен илиофemorальный тромбоз.

В группе пациенток с однократным ВТЭО в анамнезе (n = 45) эпизод острого тромбоза был связан с приемом КГК или хирургическим вмешательством. У 10 из них (22,2% от 45) во время беременности определены дополнительные факторы, влияющие на риск развития ВТЭО, в том числе история тромбозов у родственников первой линии до 50 лет, имплантированный кава-фильтр. В последних случаях пациентки получали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов

(НМГ) в течение всего процесса гестации и первых 6 недель послеродового периода. При выполнении гепаринопрофилактики эпизодов ретромбозов антенатально и/или постнатально не зафиксировано. В то же время у 35 (77,8% от 45) беременных с тромбозами в анамнезе риск ВТЭО определен как промежуточный, что предполагало только постнатальную профилактику НМГ в течение 6 недель. У 18 (51,4% от 35) пациенток, не получавших тромбопрофилактику, течение беременности и послеродового периода осложнилось развитием ретромбоза, с локализацией процесса в бассейне глубоких вен левой нижней конечности.

Как известно, пациентки с многократными эпизодами ВТЭО в анамнезе относятся к группе очень высокого риска последующих ВТЭО [78, 438]. В нашем исследовании в эту группу отнесены 13 женщин (таблица 3.8): у 7 из них имелись ретромбозы вне беременности и у 6 ретромбозы фиксировались в предыдущую беременность. Согласно рекомендациям по проведению профилактики ВТЭО у пациенток данной группы необходимо антенатальное и постнатальное использование НМГ на протяжении всей беременности и в первые 6 недель после родов [78, 438]. Необходимо отметить, что большинство пациенток нарушало рекомендованный непрерывный прием гепаринов. В результате у 3 (23,1% от 13) беременных развился флеботромбоз глубоких вен левой нижней конечности.

Дополнительные данные получены при анализе срока беременности в котором реализуется эпизод тромботического события в зависимости от наличия ВТЭО в личном анамнезе (рисунок 3.5).

Как видно из рисунка, основное число тромбозов в настоящем исследовании приходилось на первый триместр и послеродовый период. Во втором триместре тромботических событий зарегистрировано не было. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что ретромбозы возникают преимущественно в первом триместре (66,7%), а острые (первичные) в послеродовом периоде (50,0%). Вероятно, данный факт объясняется регламентированным проведением тромбопрофилактики на протяжении первых 6 недель после родов у пациенток с ВТЭО в анамнезе и отсутствием таковой у бессимптомных женщин.

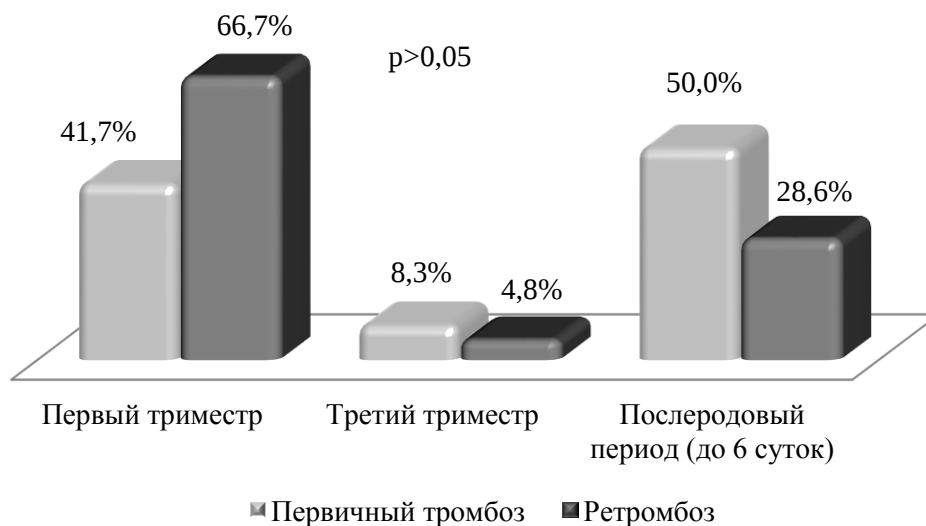


Рисунок 3.5. – Сроки клинической реализации тромботических событий у пациенток носительниц генотипа *F5L(1961)GA* в зависимости от личного тромботического анамнеза.

С целью определения связи тромботического семейного анамнеза, сопутствующих нозологических состояний и коморбидности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* с реализацией в виде ВТЭО как вне беременности, так и во время гестационного процесса нами проведен однофакторный и множественный логистический регрессионный анализ.

Анализ тромботического семейного анамнеза показал, что у пациенток с эпизодом ВТЭО, тромбоз в возрасте до 50 лет у родственников первой линии родства встречался статистически значимо чаще [RR 1,4; 95%CI 1,0-2,0; $p = 0,04$]. Исследование гинекологической заболеваемости выявило, что у пациенток с личной историей тромбозов статистически значимо чаще диагностирована лейомиома матки [RR 2,9; 95%CI 1,4-5,9; $p = 0,003$]. Возраст женщины старше 35 лет также определен как значимый фактор риска развития ВТЭО [RR 1,8; 95%CI 1,2-2,6; $p = 0,0041$].

Проведение однофакторного анализа при изучение соматического статуса показало, что пациентки с личной историей тромбозов при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* статистически значимо чаще страдают варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК), гипертензивной болезнью сердца, избыточной массой тела и хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Соматический статус пациенток с личным анамнезом тромбозов при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*

Нозологическая форма (код рубрикации по МКБ)	Личная история тромбозов n = 70		Личная история тромбозов отсутствует n = 430		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	RR	95%CI
Гипертензивная болезнь сердца	29	41,4	76	17,7	<0,0001	2,3	1,6-3,3
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	38	54,3	135	31,4	0,0001	1,7	1,3-2,2
Хронические воспалительные заболевания органов дыхания	38	54,3	142	33,0	0,0001	1,6	1,2-2,1
ВБНК	39	55,7	155	36,0	0,0005	1,5	1,2-1,9

Далее изучена связь коморбидности выделенных в таблице 3.9 состояний с развитием ВТЭО у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*. Соматически здоровые женщины с эпизодами ВТЭО в личном анамнезе в нашем исследовании определены не были. Коморбидные состояния при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* определены у 95,7% (67 из 70) пациенток с тромбозами в личном анамнезе и у 24,4% (92 из 430) при отсутствии таковых [RR 4,5; 95%CI 3,7-5,4; $p < 0,0001$] (рисунок 3.6).

Более детальный анализ показал, что при реализации тромботического события гипертензивная болезнь сердца в 27,6% случаев сочеталась с избыточной массой тела, в 41,4% – с ВБНК; варикозная болезнь, в свою очередь, в 28,5% наблюдений зарегистрирована на фоне избыточной массы тела и в 25,6% – на фоне хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. Структура коморбидных состояний представлена на рисунке 3.7.

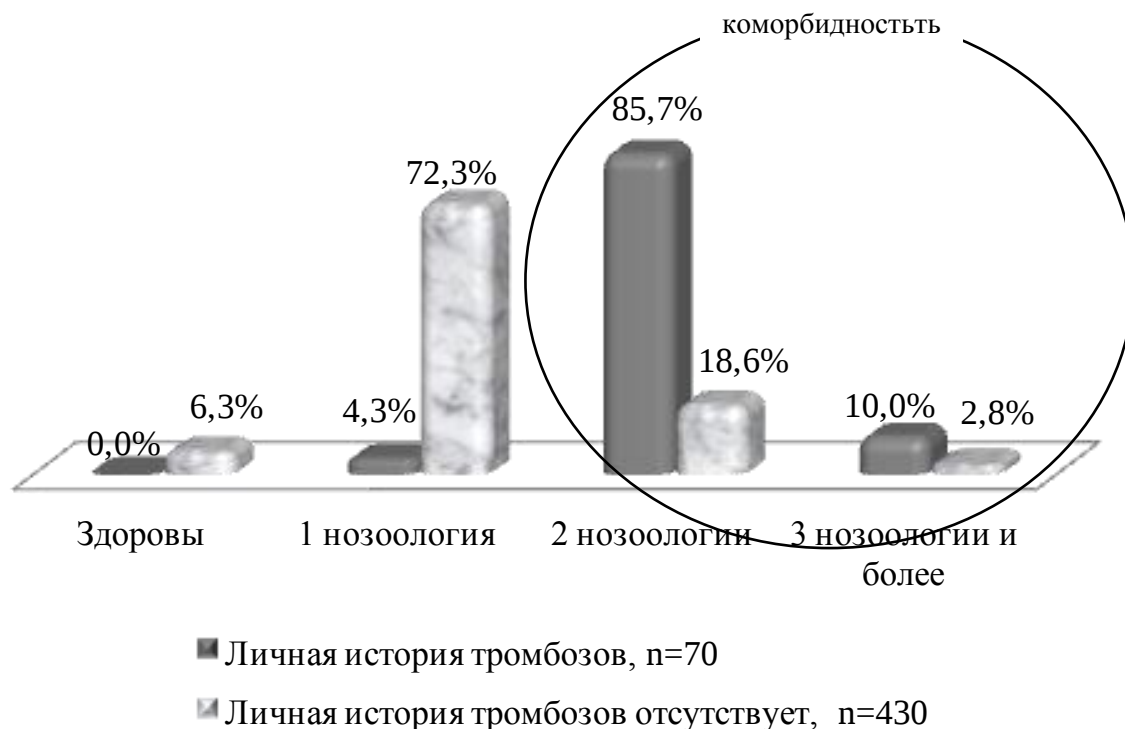
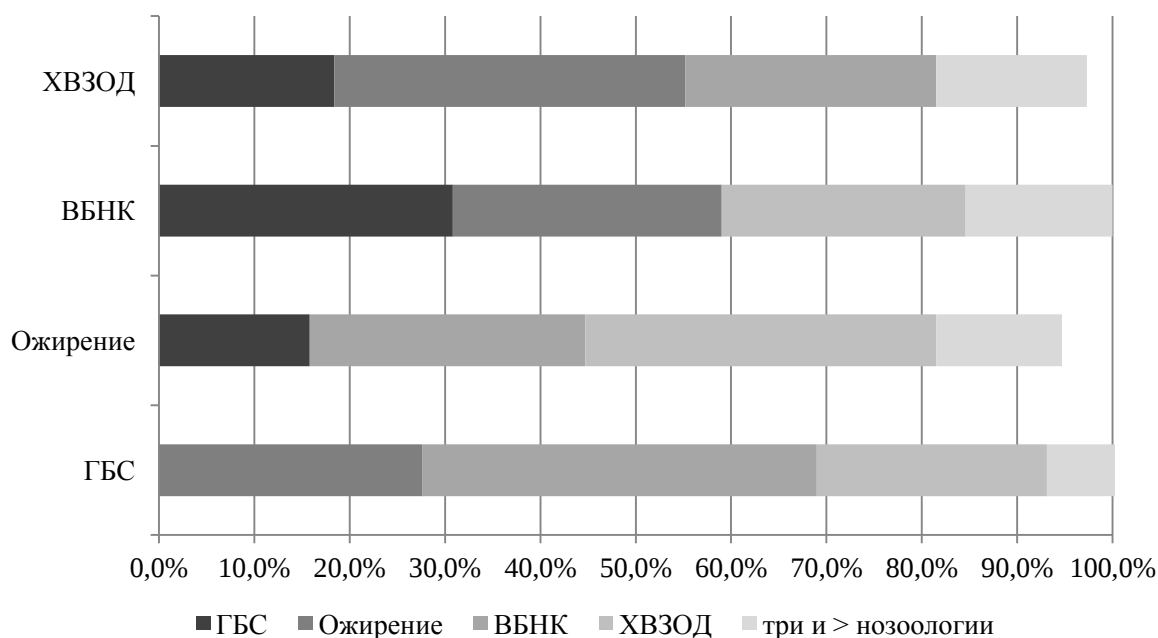


Рисунок 3.6. – Коморбидность у пациенток, носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от клинической реализации в виде тромботических событий.



ГБС – гипертензивная болезнь сердца; ХВЗОД – хронические воспалительные заболевания органов дыхания; ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей.

Рисунок 3.7 – Структура коморбидности у пациенток, носительниц генотипа *F5L(1691)GA* при клинической реализации в виде тромботических событий.

Изучение коморбидности при носительстве мутации *F5L(1691)GA* показало, что сочетание 2 рассматриваемых нозологий увеличивает риск развития тромбоза в 4,6 раза [RR4,6; 95%CI 3,7-5,7; $p < 0,0001$], а коморбидность, представленная 3 нозологическими формами, в 4,7 раза [RR 4,7; 95%CI 3,5-9,2; $p = 0,039$].

Таким образом, определено, что ВБНК, гипертензивная болезнь сердца, избыточная масса тела и хронические воспалительные заболевания органов дыхания представляют тромбоз ассоциированную коморбидность при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* в рамках которой и реализуется тромбозэмболическое событие.

Согласно результатам однофакторного анализа определено 7 постоянных неуправляемых и сравнительно управляемых факторов риска развития ВТЭО при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*: возраст пациентки старше 35 лет, отягощенный тромботический анамнез у родственников первой линии до 50 лет, лейомиома матки, ВБНК, гипертензивная болезнь сердца, избыточная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 25$), хронические воспалительные заболевания органов дыхания. С целью ранжирования выделенных предикторов при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* по степени связи с реализацией ВТЭО был проведен множественный логистический регрессионный анализ. Получено несколько моделей в различных клинических ситуациях. Модели были сформированы посредством поэтапного исключения предикторных переменных, определенных при проведении однофакторного анализа. Категориальная переменная отклика – это факт ВТЭО (представлена как бинарная величина: 1 – да; 0 – нет). В работе представлены модели, имеющие значения показателя согласия (Concordant) более 80% и показателя теста AUC (площадь под ROC-кривой), характеризующую прогностическую способность модели, не менее 0,6 (Глава 2).

Необходимо отметить, что эпизодов тромбозов при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* у соматически здоровых женщин определено не было, а риск развития ВТЭО сопоставим с таковым у нормозиготных женщин [RR 1,5; 95%CI 0,03-76,5; $p = 0,8269$].

Далее были проанализированы модели риска развития ВТЭО вне беременности и во время гестации. На первом этапе мы создали модель «базового» риска развития ВТЭО у небеременных женщин при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* (таблица 3.10) не включая дополнительных предикторы, иницирующие реализацию первичных тромбозов, определенных нами ранее и представленных в таблице 3.6.

Таблица 3.10 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов в реализации острого (первичного) ВТЭО у бессимптомных носительниц генотипа *F5L(1691)GA* вне беременности

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-2,6436	–	–	–	–
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	1,0177	0,2861	0,0004	2,0670	1,3576-2,8503
ВБНК	0,6952	0,2899	0,0165	2,0041	1,1353-3,5380
Возраст ≥ 35	0,6524	0,3106	0,0357	1,9203	1,0445-3,5304
Процент конкордации 88,40%					
Chi-squared – 22,895; p = 0,0018					
AUC = 0,70; 95%CI 0,65-0,73					

Логит анализ позволил выявить наиболее независимые и постоянные факторы риска реализации ВТЭО у небеременных женщин – это возраст старше 35 лет и коморбидность, обусловленная избыточной массой тела и ВБНК. При данном наборе предикторов процент конкордации равен 88,4%, а риск развития ВТЭО можно расценить как умеренный (AUC = 0,70; 95%CI 0,65-0,73). Полученные результаты имеют важное практическое значение. Например, избыточная масса тела – фактор управляемый, коррекция массы тела может уменьшить риск развития ВТЭО.

При воздействии дополнительного временного фактора риска характеристика модели меняется. Например, включение в представленную модель предиктора «прием КГК» меняются не только коэффициенты регрессии предикторов, представленные в таблице 3.6, но и качество предсказания модели (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов в реализации острого (первичного) ВТЭО на фоне приема КГК у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-3,8737	–	–	–	–
Прием КГК	1,3693	0,3331	<0,0001	3,9329	2,0471-7,5559
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	0,7027	0,1945	0,0003	2,0194	1,3791-2,9568
ВБНК	0,5387	0,2953	0,0516	1,7139	0,9606-3,0578
Возраст ≥ 35	0,6743	0,3220	0,0362	1,9628	1,0445-3,9196
Процент конкордации 92,40%					
Chi-squared – 33,057; p < 0,0001					
AUC = 0,81; 95%CI 0,79-0,83					

Назначение КГК при обозначенном наборе предикторов у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* предполагает высокий риск развития ВТЭО (AUC = 0,81; 95%CI 0,79-0,83), при этом процент правильно от классифицированных предсказаний (процент конкордации) составляет 92,4%.

Логит анализ с включением факторов риска развития ВТЭО у пациенток в послеоперационном периоде определил совершенно другой набор предикторов (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов в реализации острого (первичного) ВТЭО в послеоперационном периоде у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-2,7446	–	–	–	–
ВБНК	0,6949	0,2936	0,0180	2,0035	1,1267-3,5627
Гипертензивная болезнь сердца	0,6909	0,3116	0,0266	1,9955	1,0834-3,6757
ХВЗОД	0,5798	0,2858	0,0425	1,7857	1,0197-3,1271
Процент конкордации 88,40%					
Chi-squared – 17,630; p = 0,0005					
AUC = 0,65; 95%CI 0,63-0,73					

Согласно результатам проведенного анализа, тромботическое событие у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в послеоперационном периоде обусловлено не самим хирургическим вмешательством, а соматическим фоном пациентки. Коморбидность определяет 88,4% правильно классифицированных предсказаний (процент конкордации), а риск развития ВТЭО в послеоперационном периоде можно расценить как низкий или умеренный (AUC = 0,65; 95%CI 0,63-0,73).

Мы также проанализировали риск реализации тромботического события у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* во время беременности. Аналогично анализу вне беременности на первом этапе выделена «базовая» модель риска (таблица 3.13)

Анализ логит модели по реализации тромботического события у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* во время беременности показал, что реализация последнего возможна на фоне тромбоз-ассоциированных коморбидных состояний. При ассоциации выделенных предикторов риск развития ВТЭО определен как умеренный (AUC = 0,71; 95%CI 0,69-0,73), а реализация тромботического события прогнозируется в 93% случаев.

Таблица 3.13 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов в реализации острого (первичного) ВТЭО во время беременности у бессимптомных носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-4,0538	–	–	–	–
ВБНК	1,1279	0,4029	0,0050	3,0892	1,4025-6,8047
Гипертензивная болезнь сердца	1,1626	0,3822	0,0024	3,1985	1,5121-6,7656
ХВЗОД	0,9958	0,3754	0,0080	2,7070	1,2968-5,6507
Процент конкордации 93,40%					
Chi-squared – 29,307; $p < 0,0001$					
AUC = 0,71; 95%CI 0,69-0,73					

При добавлении в модель предикторной переменной «наличие флеботромбоза в анамнезе» риск развития тромбоза классифицируется как высокий или очень высокий (AUC = 0,89; 95%CI 0,87-0,93), а реализация ВТЭО прогнозируется в 95,6% наблюдений при сохранении структуры значимых факторов риска (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов в реализации ретромбоза во время беременности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-4,0054	–	–	–	–
Гипертензивные состояния	0,9379	0,4221	0,0263	2,5548	1,1169-5,8439

Продолжение таблицы 3.14

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
ВБНК	1,0276	0,4326	0,0175	2,7945	1,1968-6,5251
ХВЗОД	0,8650	0,4126	0,0360	2,3752	1,0580-5,3322
Эпизод ВТЭО в анамнезе	2,5030	0,4122	<0,0001	12,2201	5,4467-27,4170
Процент конкордации 95,60%					
Chi-squared – 29,307; p < 0,0001					
AUC = 0,89; 95%CI 0,87-0,93					

Таким образом, подводя итог выше проведенному анализу можно сделать следующие выводы:

1. Риск развития ВТЭО при носительстве тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* у соматически здоровых женщин без семейной истории тромбозов у родственников первой линии родства сопоставим с таковым у нормозиготных пациенток [RR 1,5; 95%CI 0,03-76,5; p = 0,8269].

2. У бессимптомных носительниц генотипа *F5L(1691)GA* старше 35 лет вне беременности риск развития ВТЭО обусловлен коморбидностью, представленной избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25) и ВБНК, и расценивается как умеренный (AUC = 0,70; 95%CI 0,65-0,73). Прием КГК в данной когорте пациенток определяет высокий риск развития ВТЭО (AUC = 0,81; 95%CI 0,79-0,83).

3. У бессимптомных носительниц генотипа *F5L(1691)GA* риск развития ВТЭО во время беременности обусловлен коморбидностью, представленной ВБНК, гипертензивными состояниями и ХВЗОД, и определен как умеренный (AUC = 0,71; 95%CI 0,69-0,73).

4. Риск ретромбозов во время беременности ВТЭО у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*, вне зависимости от количества и генеза первичных тромбозов, расценивается как высокий или очень высокий (AUC = 0,89; 95%CI 0,87-0,93) и реализуется на фоне тромбоз-ассоциированной коморбидности.

Проведенное исследование по определению ассоциативной связи между носительством гетерозиготного генотипа *F5L(1691)GA* и риском развития тромбоэмболических осложнений позволяет утверждать, что носительство генотипа *F5L(1691)GA* является значимым фактором риска развития ВТЭО как вне, так и во время беременности, который реализуется только в рамках тромбоз ассоциированной коморбидности.

3.4 Клиническая реализация тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в виде гестационных осложнений

Вопрос о возможной ассоциативной связи носительства гетерозиготного генотипа *F5L(1691)GA* с риском развития гестационных осложнений до настоящего времени остается спорным. Однако, одним из ведущих звеньев патогенеза целого спектра акушерских осложнений является дисбаланс между процессами фибринообразования и фибринолиза еще на этапе инвазии хориона, сопровождающийся процессом микротромбообразования в плацентарных сосудах, обструктивными поражениями миометральных сегментов спиральных артерий, нарушением перфузии плаценты [7, 151].

Проведенные ранее исследования, направленные на изучение шансов развития осложнений беременности в зависимости от носительства «гена-кандидата» и его зиготности носили ретроспективный характер, проведены по исторически зарегистрированным исходам беременности, этнически гетерогенны, порой недостаточно систематизированы [447, 453, 516, 525]. Представленное исследование носит проспективный характер и продолжительность наблюдения 7 лет.

Анализ законченных случаев беременности в группах исследования представлен в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Особенности течения и исходов беременности при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* и при нормальном генотипе *F5L(1961)GG*

Анализируемые параметры	Носители генотипа <i>F5L(1691)GA</i> n = 500		Носители генотипа <i>F5L(1691)GG</i> n = 600		Статистические показатели			
	абс.	Удельный вес (%)	абс.	Удельный вес (%)	p	RR	95%CI	
Всего беременностей	1 222	–	1 804	–	–	–	–	–
в том числе – аборт	137	11,2	182	10,1	>0,05	–	–	–
– запланированные беременности	1085	88,8	1622	89,9	>0,05	–	–	–
Число запланированных беременностей на 1 женщину	2,2	–	2,4	–	>0,05	–	–	–
Репродуктивные потери до 12 недель	366	33,7	186	11,5	<0,0001	3,9	3,2	4,8
в том числе – неразвивающиеся беременности	258	23,8	42	2,6	<0,0001	9,2	6,8	12,6
– самопроизвольные выкидыши	85	7,8	122	7,5	>0,05	–	–	–
– эктопические беременности	21	1,9	22	1,4	>0,05	–	–	–
Репродуктивные потери до 22 недель	8	0,7	2	0,1	>0,05	–	–	–
в том числе ВПР	6	0,6	3	0,2	>0,05	–	–	–
ПЭ всего	128	11,8	52	3,2	<0,0001	3,7	2,7	5,0
в том числе ПЭ тяжелая	28	2,6	8	0,5	<0,0001	5,2	2,4	11,4
Задержка роста плода	130	12,0	64	3,9	<0,0001	3,0	2,3	4,1
Аntenатальная гибель плода	23	2,1	3	0,2	<0,0001	11,5	3,4	38,1
Родов	760	70,0	1444	89,0	<0,0001	0,8	0,7	0,8
в том числе ПР	77	10,1	26	1,8	<0,0001	5,6	3,6	8,7

Количество беременностей на одну пациентку было сопоставимо, число женщин с благоприятным течением беременности и/или исходом родов в группе носительниц генотипа *F5L(1961)GA* было достоверно меньше, чем у пациенток с нормальным генотипом: 284 (56,8% от 500) против 450 (75,0% от 600) [RR 1,3; 95%CI 1,2-1,4; $p < 0,0001$]. Неблагоприятное течение и/или исход беременности (РПП, ПЭ, ЗРП и ПР) определены у 216 (43,2% от 500) пациенток носительниц мутации *F5L(1961)GA* и 150 (75,0% от 600) при нормозиготном варианте *F5L(1961)GG* [RR 1,7; 95%CI 1,4-2,1; $p < 0,0001$].

Принимая во внимание общность патогенеза плацента опосредованных осложнений беременности (РПП, ПЭ, ЗРП и ПР) для проведения однофакторного анализа, направленного на выявление потенциальных факторов риска развития осложнений гестации, мы объединили пациенток с неблагоприятным течением и/или исходом беременности в одну группу ($n = 216$) (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Потенциальные факторы риска неблагоприятного течения и/или исходов беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*

Анализируемый параметр	Неблагоприятное течение и/или исход беременности $n = 216$		Благоприятное течение и исход беременности $n = 284$		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	RR	95%CI
Возраст пациентки старше 35 лет	55	25,5	52	18,3	0,0375	1,6	1,1-2,4
Семейный тромботический анамнез родственников первой линии до 50 лет	79	36,6	59	20,8	0,0001	2,2	1,5-3,3
Соматический статус							
Гипертензивная болезнь сердца	81	37,5	24	8,5	<0,0001	7,5	4,6-12,5
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	117	54,2	56	19,7	<0,0001	4,8	3,2-7,2

Продолжение таблицы 3.16

Анализируемый параметр	Неблагоприятное течение и/или исход беременности n = 216		Благоприятное течение и исход беременности n = 284		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	RR	95%CI
ВБНК	112	51,9	82	28,9	<0,0001	2,6	1,8-3,8
Хронические воспалительные заболевания органов дыхания	87	40,3	93	32,7	0,0043	1,7	1,2-2,5
Акушерско-гинекологический статус							
Лейомиома матки	19	8,8	12	4,2	0,0373	2,2	1,1-4,6
Хронический эндометрит	49	22,7	29	10,2	0,0002	2,6	1,6-4,3
Две и более репродуктивные потери до 12 недель в анамнезе	44	20,4	41	14,4	0,0498	1,6	1,0-2,5

При однофакторном анализе определено 9 потенциальных факторов риска развития осложнений беременности (РПП, ПЭ, ЗРП и ПР). Учитывая, что выделенные состояния традиционно рассматриваются как факторы риска развития гестационных осложнений [81, 111, 258, 294, 361], для ранжирования предикторов и определения роли гетерозиготного носительства *F5L(1691)GA* в их структуре проведен многофакторный анализ (логистическая регрессия) (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости факторов риска развития осложнений беременности в группах исследования (n = 1 100)

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-2,1895	–	–	–	–
Хронический эндометрит	1,3575	0,2178	<0,0001	3,8865	2,5361-5,9561

Продолжение таблицы 3.17

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Возраст ≥ 35	0,8813	0,1711	<0,0001	2,4141	1,7262-3,3760
Артериальная гипертензия	0,8141	0,2452	0,0009	2,2573	1,3959-3,6503
Генотип <i>F5L(1691)GA</i>	0,6446	0,1534	<0,0001	2,1905	1,4105-2,5736
ВБНК	0,5168	0,1750	0,0032	1,6767	1,1897-2,3631
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	0,3597	0,1114	0,0012	1,4330	1,1518-1,7829
ХВЗОД	0,3221	0,1488	0,0304	1,3801	1,0310-1,8474
Процент конкордации 71,47%					
Chi-squared – 196,995; p < 0,0001					
AUC = 0,76; 95%CI 0,73-0,78					

Согласно полученным результатам регрессионный коэффициент для переменной «генотип *F5L(1691)GA*» определяет его независимую, значимую роль в развитие осложненного течения беременности. Данное заключение согласуется с исследованиями мировых экспертов [127, 431, 438, 473, 516] в которых гетерозиготный генотип *F5L(1691)GA* рассматривается как постоянный фактор риска развития осложнений беременности. Дополнительно проведенный ROC-анализ показал, что носительство генотипа *F5L(1691)GA*, как самостоятельного, изолированного фактора определяет низкий риск (AUC = 0,63; 95%CI 0,60-0,65) развития осложнений беременности. Безусловно, носительство генотипа *F5L(1691)GA* необходимо рассматривать в контексте присутствия у индивида дополнительных факторов.

Согласно проведенному логит-анализу наряду с носительством мутации генотипа *F5L(1691)GA* выделено еще 7 наиболее значимых предикторов развития осложнений беременности (РРП, ПЭ, ЗРП и ПР): хронический эндометрит, возраст

пациентки старше 35 лет и соматические состояния, определяющие тромбоз ассоциированную коморбидность: гипертензивная болезнь сердца, избыточная масса тела (ИМТ >25), ВБНК и ХВЗОД. Такие состояния как лейомиома матки, две и более репродуктивные потери до 12 недель в анамнезе потеряли свою значимость, вероятно, по причине мультиколлинеарности с хроническим эндометритом (см. таблицу 3.17).

Дальнейшее исследование было направлено на более детальное изучение факторов риска клинической реализации носительства генотипа *F5L(1691)GA* в виде РРП, ПЭ, ЗРП и ПР.

К ранним репродуктивным потерям относят потерю беременности (пустой зародышевый мешок или с эмбрионом) в сроке беременности до 12 недель [242].

Анализ законченных случаев беременности у пациенток носительниц генотипа *F5L(1961)GA* и женщин с нормальным генотипом *F5L(1961)GG* показал, что число женщин, имеющих потери беременности в сроки до 12 недель статистически значимо больше в основной группе: 54,0% (270 из 500) против 18,0% (108 из 600) [RR 5,3; 95%CI 4,1-7,0; $p < 0,0001$] в группе контроля.

Ранными репродуктивными потерями закончилось 33,7% (366 от 1 085) всех беременностей у пациенток носительниц мутации *F5L(1961)GA* и 10,3% (186 от 1 622) при нормальном генотипе *F5L(1961)GG* [RR 3,9; 95%CI 3,2-4,8; $p < 0,0001$].

В обеих группах ранние репродуктивные потери у части пациенток носили повторяющийся характер (рисунок 3.8).

Число пациенток основной группы с двумя РРП было в 2,5 раза больше, чем в группе контроля [RR 2,8; 95%CI 1,9-4,9; $p < 0,0001$], а количество пациенток, имеющих 3 и более репродуктивные потери, то есть страдающих привычным невынашиванием беременности, в группе женщин носительниц мутации *F5L(1961)GA* было в 4,6 раза больше [RR 4,8; 95%CI 2,4-9,4; $p < 0,0001$].

Мы также определили характер репродуктивных потерь в группах исследования (рисунок 3.9). Удельный вес самопроизвольных выкидышей и эктопических беременностей, как исходов всех беременностей, был сопоставим ($p = 0,7643$ и $p = 0,24$, соответственно).

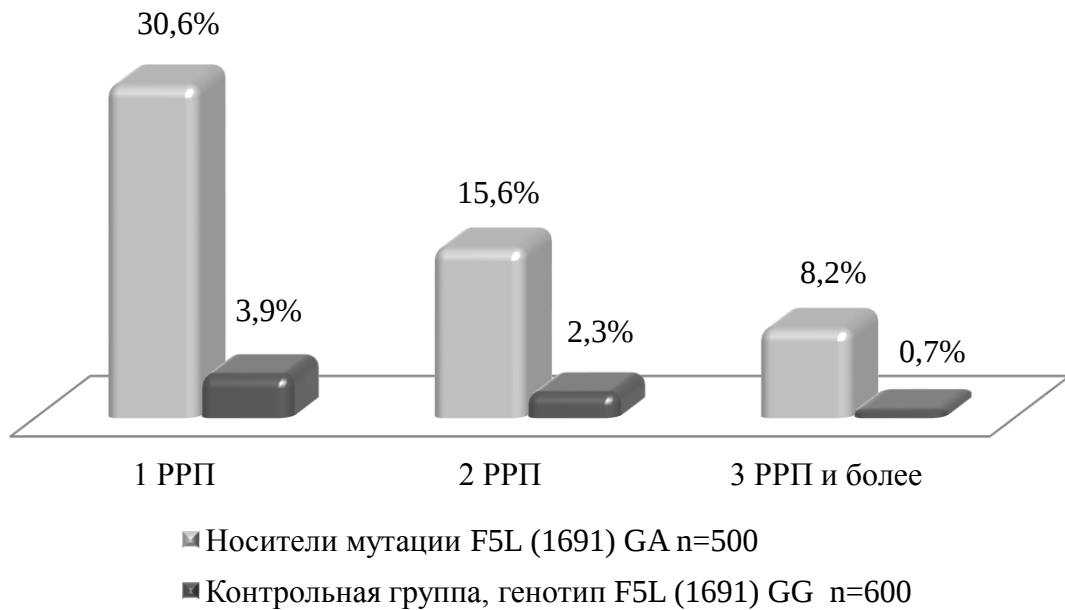


Рисунок 3.8 – Удельный вес женщин имеющих одну, две, три и более ранних репродуктивных потерь при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* и при нормальном генотипе *F5L(1961)GG*.

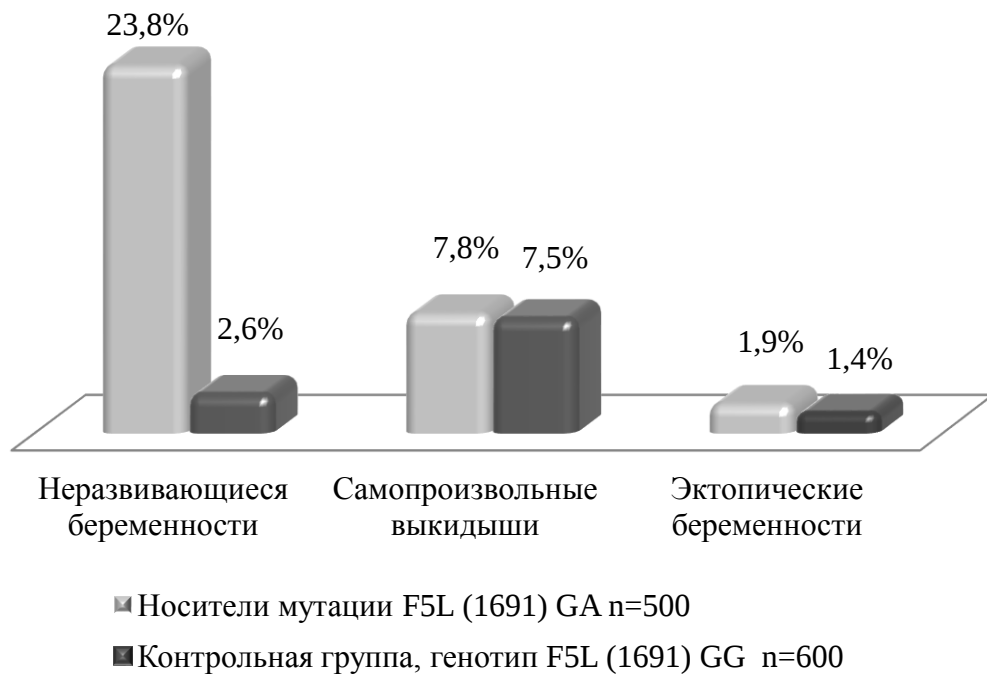


Рисунок 3.9 – Удельный вес клинических вариантов РРП при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* и при нормальном генотипе *F5L(1961)GG*.

Каждая четвертая беременность (258 из 1 085) при носительстве мутации *F5L(1961)GA* закончилась гибелью эмбриона до 12 недель (составляя в структуре всех ранних потерь 70,5%), что в 9 раз больше аналогичных исходов при нормальном генотипе *F5L (1961)GG* – 2,6% (42 от 1 622) [OR 11,7; 95%CI 8,4-16,4; $p < 0,0001$].

Более детальный анализ неразвивающихся беременностей у носительниц генотипа *F5L(1961)GA* показал, что в 65 наблюдениях (25,2% от 258) беременность перестает прогрессировать при сроке 5-6 недель, а в 193 случаях (74,8% от 258) развитие плодного яйца заканчивается в сроке 8-9 недель, что противоречит ранее полученным данным, утверждающим, что носительство генотипа *F5L(1961)GA* ассоциировано с гибелью эмбриона в сроке беременности более 16 недель [27, 79, 91]. Согласно гистологическому исследованию у 57 пациенток (22,1% от 258) зарегистрирована анэмбриония, в остальных 201 случае – гибель эмбриона. Безусловно, учение об этиологии неразвивающейся беременности и данные гистологического исследования, свидетельствующие об отсутствии эмбриона, говорят в пользу хромосомной аномалии плодного яйца, но в нашем исследовании кариотипирование абортусов не проводилось, в связи с чем, мы не можем подтвердить или опровергнуть данную гипотезу в нашей группе исследования.

Полученные результаты позволяют предположить, что носительство генотипа *F5L(1961)GA* статистически значимо влияет на структуру и число ранних репродуктивных потерь. Однако, решающую роль играет комбинация факторов риска развития РРП у конкретной пациентки.

С целью определения наиболее значимых факторов риска, способствующих потери беременности до 12 недель у пациенток носительниц генотипа *F5L(1961)GA*, нами проведен логистический регрессионный анализ с включением 7 потенциальных предикторов (таблица 3.17), определяющих неблагоприятное течение беременности (таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов в реализации репродуктивных потерь до 12 недель у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-0,3702	–	–	–	–
Возраст ≥ 35 лет	1,3324	0,2469	<0,0001	3,7903	2,3360-6,1499
Хронический эндометрит	0,9582	0,3141	0,0023	2,6071	1,4084-4,8258
Процент конкордации 64,40%					
Chi-squared – 37,792; p < 0,0001					
AUC = 0,63; 95%CI 0,58-0,67					

После коррекции только 2 фактора сохранили свою значимость: возраст пациентки старше 35 лет и хронический эндометрит, предшествующий наступлению данной беременности. По результатам анализа соматическая патология не определяет неблагоприятный исход беременности в виде РРП при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*. Необходимо отметить, что представленная модель мало информативна, обеспечивая 64,4% правильно предсказанных результатов.

Таким образом, несмотря на то, что носительство генотипа *F5L(1691)GA* статистически значимо влияет на число и структуру РРП на основании изучения семейного анамнеза, гинекологического и соматического статусов не возможно достоверно предсказать степень риска клинической реализации анализируемой генетической тромбофилии.

Анализ законченных случаев беременности в группе носительниц генотипа *F5L(1691)GA* показал, что в 128 наблюдениях (11,8% от 1 085) у 114 женщин ее течение осложнилось развитием преэклампсии, что статистически значимо больше, чем при нормальном генотипе *F5L(1691)GG* – 52 эпизода (3,2% от 1 622)

[RR 3,7; 95%CI 2,7-5,0; $p < 0,0001$] (рисунок 3.10). При этом тяжелая преэклампсия, как исход беременности, зарегистрирована в 28 наблюдениях (2,6% от 1 085) основной и в 8 случаях (0,5% от 1 622) группы контроля [RR 5,2; 95%CI 2,4-11,4; $p < 0,0001$].

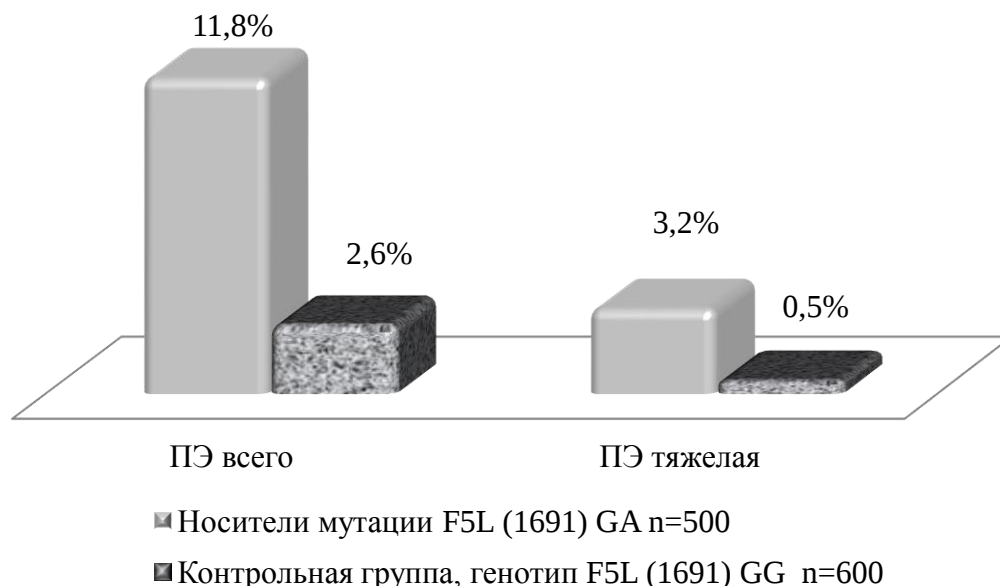


Рисунок 3.10 – Удельный вес клинических вариантов преэклампсии при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* и при нормальном генотипе *F5L(1691)GG*.

В настоящее время целесообразно выделять раннюю (до 34 недель) и позднюю (после 34 недель) ПЭ [90, 99], отличающиеся не только временем возникновения, но и предрасполагающими факторами. Анализ структуры случаев развития ПЭ в зависимости от начала ее манифестации показал, что при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* соотношение ранней и поздней ПЭ составило 1:5 (26:102), при нормозиготном генотипе данное соотношение представлено как 1:12 (4:50) [RR 2,7; 95%CI 1,2-7,5; $p = 0,0488$]. Таким образом, в группе пациенток, носительниц гетерозиготного варианта мутации Лейдена ранние и тяжелые формы ПЭ определяются значительно чаще, чем при нормозиготном генотипе, что заведомо предполагает более тяжелые перинатальные и акушерские исходы [159].

Нами изучена структура коморбидности выделенных ранее (в таблице 3.17) состояний у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* при развитие преэклампсии. Соматически здоровые женщины с преэклампсией в нашем исследовании определены не были. Коморбидные состояния при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* определены у 78,9% (90 из 114) пациенток с ПЭ и у 9,5% (27 из 284) при благоприятном течение беременности [RR 8,3; 95%CI 5,7-12,0; $p < 0,0001$] (рисунок 3.11).

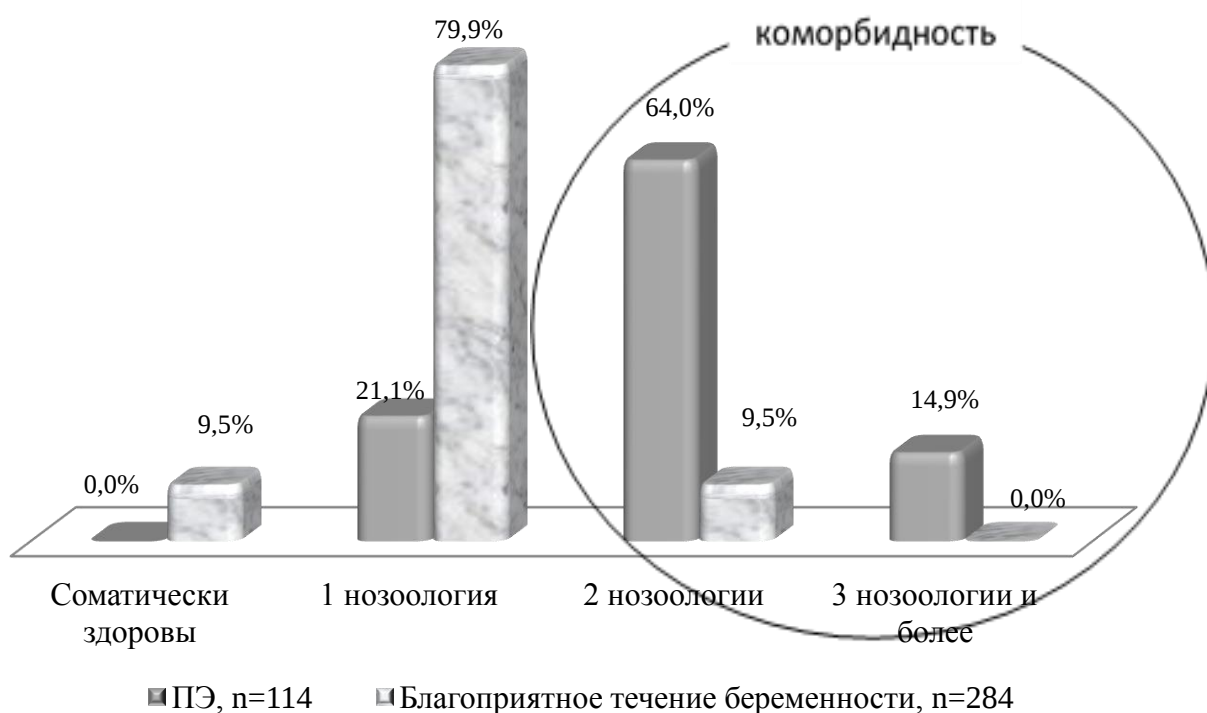
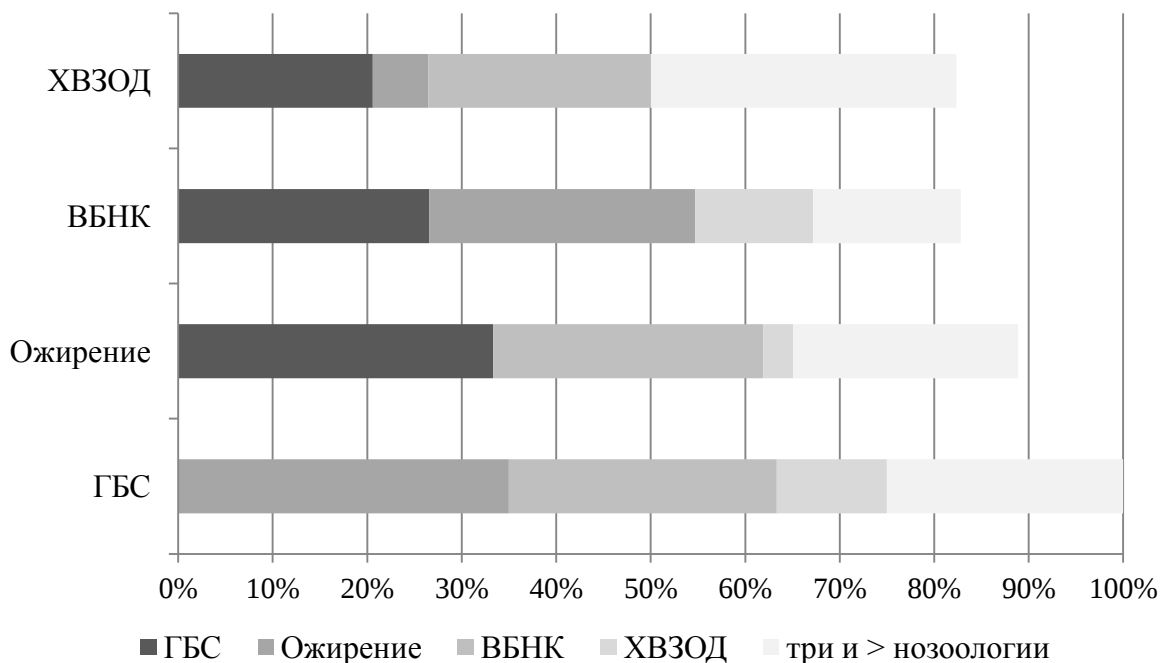


Рисунок 3.11 – Коморбидность у пациенток, носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от клинической реализации в виде преэклампсии.

Более детальный анализ показал, что коморбидность при развитии ПЭ представляет собой различные сочетания представленных нозологий с гипертензивной болезнью сердца. Так, например, гипертензивная болезнь сердца в 35,0% случаев сочеталась с избыточной массой тела, в 28,3% – с ВБНК. Структура коморбидных состояний представлена на рисунке 3.12.

Изучение соматического статуса при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* показало, что риск развития ПЭ при отсутствие коморбидности сопоставим с таковым у нормозиготных женщин [RR 1,3; 95%CI 0,70-2,45; $p = 0,3721$].

Сочетание 2 рассматриваемых нозологий увеличивает риск реализации ПЭ в 6,7 раза [RR 6,7; 95%CI 4,5-9,9; $p < 0,0001$], а коморбидность, представленная 3 нозологическими формами – в 42,5 раза [RR 42,5; 95%CI 5,7-315,6; $p = 0,0002$].



ГБС – гипертензивная болезнь сердца; ХВЗОД – хронические воспалительные заболевания органов дыхания; ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей.

Рисунок 3.12 – Структура коморбидности у пациенток, носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от клинической реализации в виде ПЭ.

С целью определения доминирующих предикторов развития ПЭ (в зависимости от срока манифестации) у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* проведен логистический анализ с включением всех ранее выделенных потенциальных регрессоров, определяющих риск развития гестационных осложнений при носительстве мутации *F5L(1691)GA* (см. таблицу 3.17). Анализ показал, что в реализации поздней преэклампсии наиболее значимы гипертензивная болезнь сердца, избыточное питание ($\text{ИМТ} \geq 25$), ВБНК и хронический эндометрит, предшествующий беременности (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов развития поздней преэклампсии у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-2,8471	–	–	–	–
Гипертензивная болезнь сердца	1,6985	0,2768	<0,0001	5,4661	3,1771-9,4042
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	1,4468	0,2578	<0,0001	4,2497	2,5639-7,0438
Хронический эндометрит	0,8339	0,3713	0,0247	2,3024	1,1119-4,7672
ВБНК	0,8046	0,2571	0,0018	2,2358	1,3506-3,7012
Процент конкордации 83,80%					
Chi-squared – 141,157; p < 0,0001					
AUC = 0,82; 95%CI 0,78-0,85					

При данном наборе предикторов риск развития поздней преэклампсии у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA* определен как высокий (AUC = 0,82; 95%CI 0,78-0,85).

Для ранней ПЭ единственно доказанным фактором риска является гипертензивная болезнь сердца [RR 9,7; 95%CI 4,8-19,6; p < 0,0001; AUC = 0,75; 95%CI 0,71-0,79] предполагая умеренный риск ее развития.

Анализ показал, что носительство генотипа *F5L(1691)GA* статистически значимо влияет на число случаев и структуру ПЭ. Необходимо отметить, что клиническая реализации изучаемой генетической тромбофилии возможна только на фоне коморбидности, которая формируется вокруг гипертонической болезни сердца, определяя высокий риск развития поздней и умеренный риск ранней преэклампсии. Принимая во внимание, что в основе обеих моделей в качестве определяющего регрессора представлена гипертоническая болезнь сердца,

спрогнозировать начало манифестации и степень тяжести течения ПЭ на основании изучения семейного анамнеза, гинекологического и соматического статусов достоверно предсказать не возможно.

Анализ законченных исходов беременности в группе носительниц генотипа *F5L(1961)GA* показал, что в 130 наблюдениях (12,0% от 1 085) у 102 пациенток течение беременности осложнилось развитием задержки роста плода, что статистически значимо больше, чем при нормальном генотипе *F5L(1961)GG* – 64 эпизода (3,9% от 1622) [OR 3,0; 95%CI 2,3-4,1; $p < 0,0001$]. Вес новорожденных с ЗРП у женщин основной группы составил $1936,9 \pm 342,8$ (95%CI 1805,9-2068,0), в группе сравнения $2124,9 \pm 274,2$ (95%CI 1927,3-2321,5) и не имел статистических различий ($p = 0,1360$).

Изучение ассоциации соматических состояний у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* с развитием ЗРП показало, что у соматически здоровых женщин нарушение роста плода в антенатальном периоде не выявлено. Коморбидные состояния определены у 57,8% (59 из 102) пациенток с ЗРП и у 9,5% (27 из 284) при благоприятном течение беременности [RR 6,1; 95%CI 4,1-9,0; $p < 0,0001$] (рисунок 3.13).

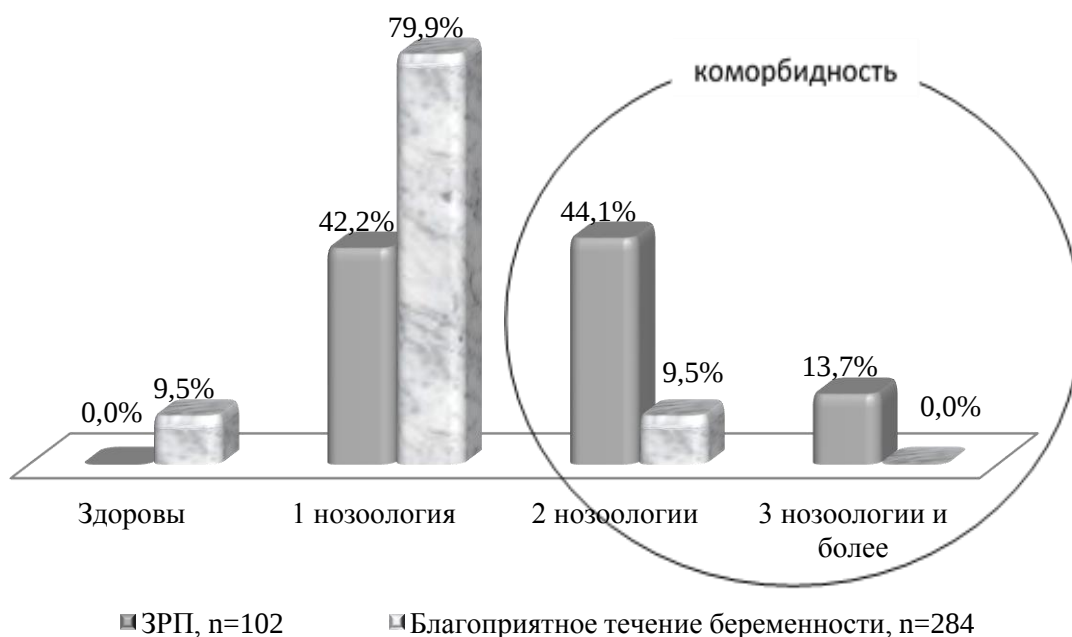


Рисунок 3.13 – Коморбидность у пациенток, носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от клинической реализации в виде ЗРП.

Более детальный анализ показал, что при развитии ЗРП гипертензивная болезнь сердца в 32,5% случаев сочеталась с ВБНК; ХВЗОД, в свою очередь в 23,8% наблюдений зарегистрированы на фоне избыточной массы тела. Структура коморбидных состояний представлена на рисунке 3.14.

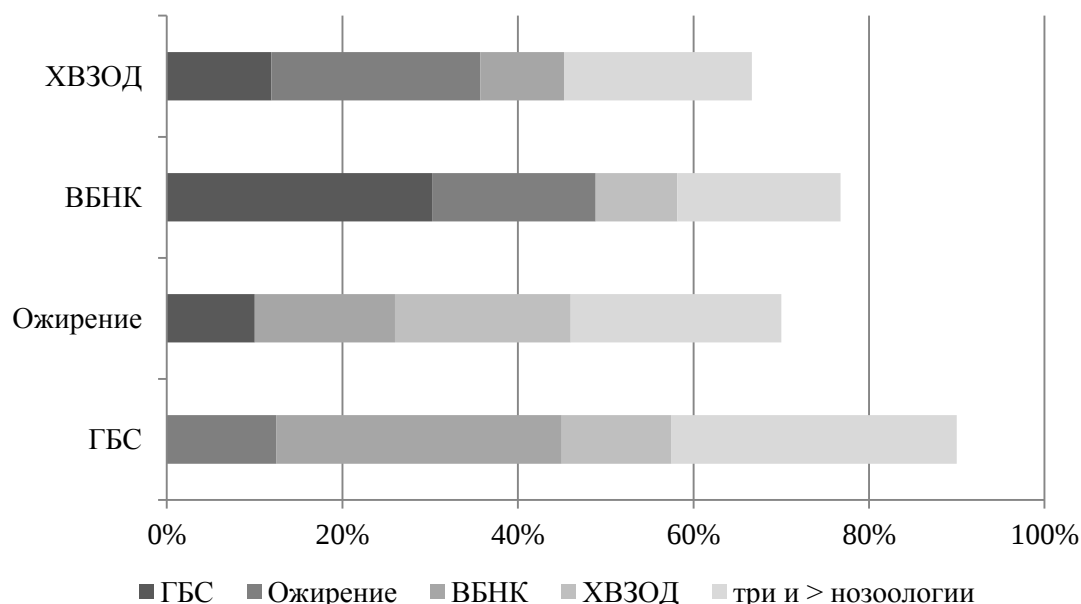


Рисунок 3.14 – Структура коморбидности у пациенток, носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от клинической реализации в виде ЗРП.

Рассчитанный риск развития ЗРП при отсутствии коморбидности у пациенток при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* оказался сопоставим с таковым у нормозиготных женщин [RR 1,2; 95%CI 0,69-2,50; $p = 0,5404$]. При сочетании 2 рассматриваемых нозологий риск формирования ЗРП увеличивается в 4,6 раза [RR 4,6; 95%CI 3,1-7,1; $p < 0,0001$], а при коморбидности, представленной 3 нозологическими формами – в 39,1 раза [RR 39,1; 95%CI 5,2-293,7; $p = 0,0004$].

С целью определения доминирующих предикторов развития ЗРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* проведен логистический анализ с включением всех ранее выделенных потенциальных регрессоров, определяющих риск развития гестационных осложнений (см. таблицу 3.17) при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов развития ЗРП у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-1,7545	–	–	–	–
Гипертензивная болезнь сердца	0,6176	0,2629	0,0188	1,8545	1,1077-3,1046
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	0,6033	0,2398	0,0119	1,8283	1,1427-2,9252
Процент конкордации 72,60%					
Chi-squared – 19,860; p < 0,0002					
AUC = 0,62; 95%CI 0,58-0,66					

Нам не удалось получить прогнозирующей модели высокого качества по развитию ЗРП. В процессе поиска предикторов список потенциальных регрессоров был расширен до 30, что не изменило ситуацию. Из всех факторов риска только две нозологии статистически значимо определяют риск клинической реализации в виде ЗРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*: гипертензивная болезнь сердца и избыточное питание (ИМТ ≥ 25). На фоне представленной коморбидности риск формирования ЗРП определен как низкий или умеренный (AUC = 0,62; 95%CI 0,58-0,66) с предсказательной способностью модели 72,6%.

Принимая во внимание единство патогенеза плацента опосредованных состояний, таких как преэклампсия и задержка роста плода, мы проанализировали удельный вес сочетания данных осложнений в исходах беременностей у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

У пациенток основной группы в 33 (3,0% от 1 085) исходах беременностей определено сочетание ЗРП и ПЭ, против 6 (0,3% от 1 622) эпизодов в группе контроля [RR 8,4; 95%CI 3,5-20,0; p < 0,0001].

Во всех 6 случаях в группе контроля беременности были закончены досрочно (28-36 недель) путем экстренного абдоминального родоразрешения, в связи с

угрожающими жизни состояниями женщины и/или плода. Все 6 новорожденных переведены на 2 этап выхаживания, в последствие 2 ребенка погибли в течение первого месяца жизни.

При носительстве генотипа *F5L(1961)GA* сочетание ЗРП и ПЭ в 7 (21,2% от 33) случаях привело к антенатальной гибели плода (4 случая – 24-26 недель и 3 эпизода 28-30 недель); преждевременные оперативные индуцированные роды проведены в 27 наблюдениях (81,8% от 33) – интра- и ранних перинатальных потерь не было.

Таким образом, носительство генотипа *F5L(1691)GA* статистически значимо влияет на число случаев ЗРП. При этом, клиническая реализации изучаемой генетической тромбофилии возможна только на фоне коморбидности, представленной гипертонической болезнью сердца и избыточным питанием ($ИМТ \geq 25$). Необходимо отметить, что на основании изучения семейного анамнеза, гинекологического и соматического статусов достоверно спрогнозировать риска развития ЗРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* не возможно.

В контрольной группе при генотипе *F5L(1961)GG* из 1622 запланированных беременностей родами закончилось 1 444 (89,0%), из которых 26 были преждевременными (1,8%). У женщин, носительниц генотипа *F5L(1961)GA*, из 1 085 беременностей родами закончилось 760 (70,0%), преждевременные роды зарегистрированы в 77 случаях (10,1%), что статистически значимо больше [$RR\ 5,6$; $95\%CI\ 3,6-8,7$; $p < 0,0001$].

Преждевременные роды – это всегда неблагоприятный перинатальный исход, степень выраженности которого зависит не только от сроков родоразрешения (очень ранние ПР 22-27 недель; ранние ПР – 28-33 недели и просто ПР 34-36 недель), но и причины наступления последних: спонтанные или индуцированные.

Анализ структуры ПР по срокам родоразрешения в группах сравнения показал, что очень ранние ПР наблюдались только в основной группе – 21 случай (27,3% от 77). Число ранних ПР было сопоставимо: 13 эпизодов (16,9% от 77) в основной и 5 (19,2% от 26) в группе контроля. Преждевременных родов в сроке

беременности 34-36 недель включительно в группах сравнения определено как 43 (55,8% от 77) и 21 (80,8% от 26) соответственно.

Представляет интерес структура ПР по причине их наступления. Как известно, спонтанные преждевременные роды – состояние мало управляемое, но хорошо изученное. Разработаны и широко применяются на практике меры их профилактики: коррекция истмико-цервикальной недостаточности, дотация гестогенов, санация очагов инфекции и нормализация биоценоза влагалища [157, 244]. Индуцированные ПР – это всегда катастрофа, состояние, угрожающее жизни матери и/или плода, которое и определяет необходимость досрочного родоразрешения не зависимо от срока беременности. Как правило, основная причина индуцированных родов – декомпенсация плацента опосредованных состояний.

Удельный вес индуцированного родоразрешения в структуре ПР при нормальном генотипе *F5L(1961)GG* определен как 26,9% (7 из 26), что соответствовало общепопуляционным данным [113, 389] (рисунок 3.15).

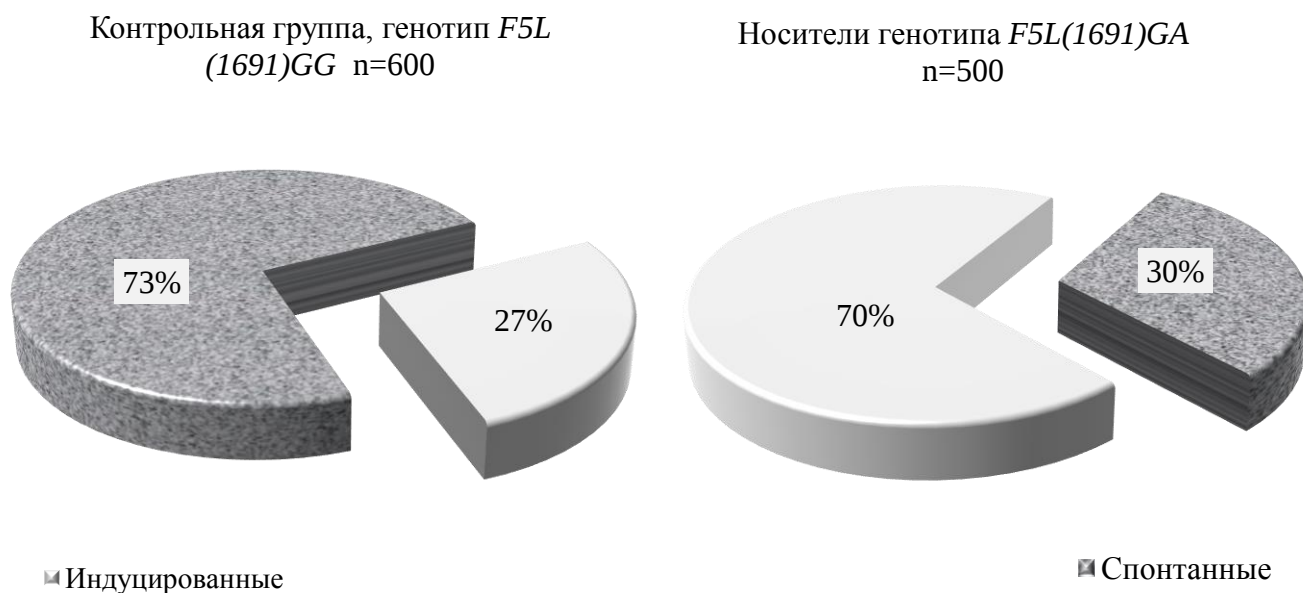


Рисунок 3.15 – Структура преждевременных родов по причине их наступления при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* и при нормальном генотипе *F5L(1961)GG*.

Индуктированные ПР при носительстве генотипе *F5L(1961)GA* определены в 70,1% (54 от 77), что статистически значимо больше [RR 2,6; 95%CI 1,4-4,9; $p = 0,0039$].

Показания для проведения индуцированных ПР в зависимости от генотипа по *F5* представлены в таблице 3.21:

Таблица 3.21 – Распространенность неотложных состояний, послуживших показанием для досрочного родоразрешения при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* и при нормальном генотипе *F5L(1961)GG*

Основное показание для досрочного экстренного родоразрешения	Генотип <i>F5L(1691)GA</i> n = 760		Генотип <i>F5L(1691)GG</i> n = 1 444		Статистические показатели			
	Абс.	Удельный вес (%)	Абс.	Удельный вес (%)	p	RR	95%CI	
ПОНРП	21	2,8	3	0,2	0,0001	12,9	3,8	43,3
ПЭ тяжелая	8	1,1	3	0,2	0,0163	5,1	1,3	19,0
Угрожающая внутриутробная асфиксия плода	8	1,1	1	0,1	0,0102	15,2	1,9	121,3
Аntenатальная гибель плода	17	2,2	0	0,0	0,0007	32,3	4,3	242,3
Всего	54	7,1	7	0,5	0,0001	14,6	6,7	32,1
Примечание – n – число родов.								

Спонтанные ПР при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* определены в 3,0% случаев (23 от 760), что также статистически значимо больше, чем при нормозиготном генотипе – 1,3% (15 от 1 444) [RR 2,3; 95%CI 1,3-4,2; $p = 0,0066$]. В обеих группах спонтанные ПР пришлись на срок беременности 35-36 недель, при этом перинатальных потерь не зарегистрировано.

Проведенный анализ показал, что носительство генотипа *F5L(1961)GA* статистически значимо сопряжено с преждевременными родами, увеличивая риск

их развития в 5,6 раза [RR 5,6; 95%CI 3,6-8,7; $p < 0,0001$]. Основной вклад в досрочное родоразрешение при носительстве мутации Лейден вносят неотложные состояния (тяжелая ПЭ, ПОНРП), обуславливающие 70,1% числа ПР.

Принимая во внимание, что ПОНРП до настоящего времени определяет показатели материнской и перинатальной заболеваемости/смертности [1, 80], а также тот факт, что «гемостазиологическая» причина рассматривается как одна из основных концепций патогенеза ПОНРП [29, 82], нами проанализирована частота данного осложнения гестации при гетерозиготном носительстве генотипа *F5L(1961)GA*.

В контрольной группе, при генотипе *F5L(1961)GA*, на 1444 родов зарегистрировано 12 случаев (0,83%) ПОНРП, что соответствует общепопуляционным данным [1]. У женщин, носительниц генотипа *F5L(1961)GA*, ПОНРП определена в 39 наблюдениях (5,1% от 760 родов), что статистически значимо больше [RR5,6; 95%CI 3,6-8,7; $p < 0,0001$]. Обращает внимание срок реализации данного осложнения в группах исследования (рисунок 3.16)

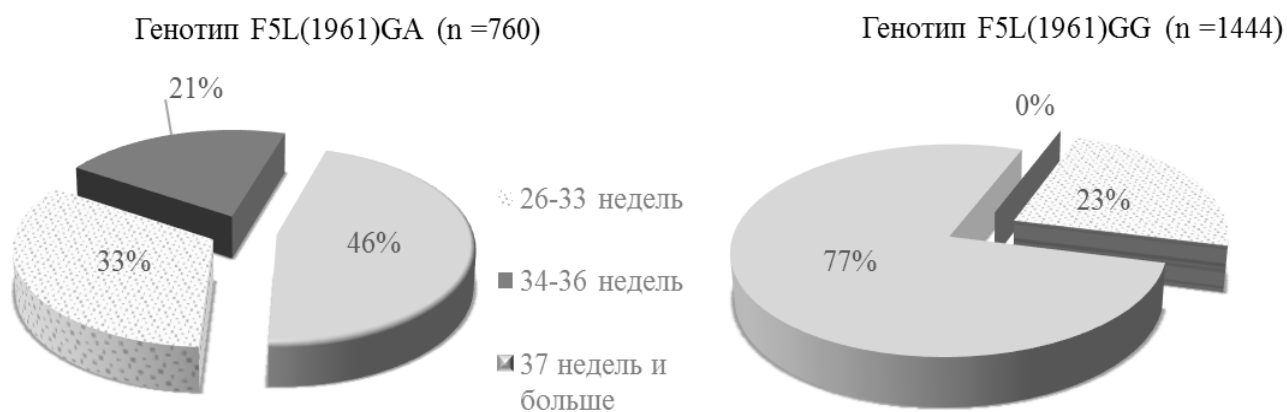


Рисунок 3.16 – Структура сроков реализации ПОНРП при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* и при нормальном генотипе *F5L(1961)GG*.

У пациенток, носительниц генотипа *F5L(1961)GA*, ПОНРП в 53,8% (21 из 39) приходится на срок до 37 недель, то есть является причиной досрочного родоразрешения, при этом в 13 наблюдениях (33,3% от 39) – в сроке беременности

до 33 недель. При нормозиготном генотипе по *F5* в сроке беременности 35-36 недель зарегистрировано 3 случая ПОНРП, остальные 9 эпизодов определены при доношенной беременности.

С целью определения доминирующих предикторов развития ПОНРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* проведен логистический анализ с включением всех ранее выделенных потенциальных регрессоров, определяющих риск развития гестационных осложнений (см. таблицу 3.17.) при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов развития ПОНРП у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-3,1776	–	–	–	–
Гипертензивная болезнь сердца	1,0660	0,3733	0,0043	2,9038	1,3970-6,0359
Хронический эндометрит	1,4746	0,3979	0,0002	4,3694	2,0031-9,5308
Процент конкордации 92,60%					
Chi-squared – 27,671; p < 0,0001					
AUC = 0,73; 95%CI 0,69-0,77					

Нам не удалось получить прогнозирующей модели высокого качества по развитию ПОНРП. Из всех факторов риска только две нозологии статистически значимо влияют на развитие ПОНРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*: гипертензивная болезнь сердца и хронический эндометрит, предшествующий настоящей беременности. На фоне представленной коморбидности риск формирования ПОНРП определен как умеренный (AUC = 0,69; 95%CI 0,69-0,77). Необходимо отметить, что указанные нозологии также определяют риск развития ПЭ и ЗРП, то есть не могут являться специфичными маркерами для ПОНРП.

Проведенный анализ данных проспективного наблюдательного аналитического исследования, направленного на определение возможной ассоциативной связи носительства генотипа *F5L(1691)GA* с развитием осложнений беременности позволяет сделать следующие выводы:

- Носительство генотипа *F5L(1691)GA*, как самостоятельного, изолированного фактора определяет низкий риск [RR 1,5; 95%CI 0,03-76,5; $p < 0,0001$; AUC = 0,61; 95%CI 0,58-0,63] развития осложнений беременности. Клиническая реализации в виде ПЭ, ЗРП и ПР сопряжена с наличием у пациентки коморбидности, представленной гипертонической болезнью, избыточной массой тела ((ИМТ ≥ 25), ВБНК и хроническим эндометритом.
- Носительство генотипа *F5L(1691)GA* у пациенток старше 35 лет с хроническим эндометритом, предшествующим настоящей беременности статистически значимо ассоциировано с ранними репродуктивными потерями, увеличивая их число в 3 раза [RR 3,0; 95%CI 2,5-3,5; $p < 0,0001$] по сравнению с нормальным генотипом *F5L(1691)GG*. При этом неразвивающиеся беременности при гибели эмбриона в 8-9 недель в структуре РПП составляют 70,5%, что статистически значимо больше, чем при генотипе *F5L(1691)GG* [RR 9,2; 95%CI 6,8-12,6; $p < 0,0001$].
- Носительство генотипа *F5L(1691)GA* на фоне коморбидности сопряжено с развитием ПЭ. Сочетание двух нозологий увеличивает риск реализации ПЭ в 6,7 раза [RR 6,7; 95%CI 4,5-9,9; $p < 0,0001$], а коморбидность, представленная 3 нозологическими формами – в 42,5 раза [RR 42,5; 95%CI 5,7-315,6; $p = 0,0002$]. В целом, риск развития ранней ПЭ на фоне коморбидности определен как умеренный (AUC = 0,75; 95%CI 0,71-0,79), поздней ПЭ как высокий (AUC = 0,82; 95%CI 0,78-0,85).
- Носительство генотипа *F5L(1691)GA* на фоне коморбидности сопряжено с развитием ЗРП. Сочетание двух нозологий увеличивает риск формирования ЗРП в 4,6 раза [RR 4,6; 95%CI 3,1-7,1; $p < 0,0001$]; а коморбидность, представленная 3 нозологическими формами в 39,1 раза [RR 39,1; 95%CI 5,2-

293,7; $p = 0,0004$]. Риск формирования ЗРП на фоне коморбидности определен как низкий или умеренный ($AUC = 0,62$; 95%CI 0,58-0,66).

- Носительство генотипа *F5L(1691)GA* на фоне коморбидности сопряжено с частотой и структурой ПР. Риск развития ПР увеличивается в 5,6 раза по сравнению с нормальным генотипом *F5L(1961)GG* [$RR\ 5,6$; 95%CI 3,6-8,7; $p < 0,0001$]. Основной вклад в досрочное родоразрешение при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* вносят неотложные состояния, определяющие 70,1% числа ПР [$RR\ 2,6$; 95%CI 1,4-4,9; $p = 0,0039$].
- Носительство генотипа *F5L(1691)GA* на фоне коморбидности статистически значимо ассоциировано с ПОНРП в сроке беременности до 37 недель [$RR\ 12,9$; 95%CI 3,8-43,3; $p = 0,0001$] по сравнению с нормальным генотипом *F5L(1961)GG*. При этом ПОНРП составляет в структуре ПР при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* 27,3%.

Несмотря на доказанное наличие ассоциативной, статистически значимой связи между носительством генотипа *F5L(1691)GA* с риском развития ВТЭО и осложнений беременности на основании изучения семейного анамнеза, гинекологического и соматического статусов не возможно достоверно предсказать степень риска клинической реализации анализируемой генетической тромбофилии.

С целью определения универсального лабораторного маркера клинически значимого события, как тромботического, так и гестационного, нами предпринята попытка рассмотреть лабораторный фенотип изучаемого тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* в виде АПС-резистентности, величина которой, собственно, и определяет склонность к тромбообразованию.

Материалы Главы 3 опубликованы в следующих работах:

1. Григорьева, Е.Е. Особенности течения и исходов беременности у женщин, с варикозной болезнью нижних конечностей / Е.Е. Григорьева, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, **М.Г. Николаева**, Е.А. Шадымова и соавторы // Сибирский мед. журн. – 2009. – Т. 24, № 4 (2). – С. 124.

2. Сердюк, Г.В. Ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний с носительством тромбогенных ДНК-полиморфизмов у беременных женщин / Г.В. Сердюк, Е.Е. Григорьева, А.П. Момот, Е.А. Шадымова, **М.Г. Николаева** // Сибирский мед. журн. – 2009. – Т. 24, № 4 (2). – С. 123-124.
3. Момот, А.П. Невынашивание беременности и генетически обусловленные тромбофилии / А.П. Момот, Г.В. Сердюк, Е.Е. Григорьева, Е.А. Шадымова, **М.Г. Николаева** и соавторы // Актуальные проблемы диагностики и лечения венозных и артериальных тромбозов : материалы науч.-практ. конф. // Вестник гематологии. – 2010. – Т. VI, № 3. — С. 73-74.
4. Момот, А.П. Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности / А.П. Момот, Е.Е. Григорьева, Г.В. Сердюк, **М.Г. Николаева** // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2012. – Т. 49, № 1. – С. 60-64.
5. Игитова, М.Б. Наследственные факторы риска преждевременного излития околоплодных вод / М.Б. Игитова, **М.Г. Николаева**, Е.Ф. Котовщикова, К.В. Дмитриенко, А.В. Афанасьева // Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья : материалы V Всерос. конгр. – М., 2013. – С. 32-33.
6. Николаева, М.Г. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек при сроке гестации 22-36 недель / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк // Современная медицина: актуальные вопросы : материалы XXII междунар. заочной науч.-практ. конф. – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. – № 22. – С. 18-28.
7. **Николаева, М.Г.** Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа как фактора риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, Е.Е. Григорьева // Бюл. сибирской медицины. – 2013 – Т. 12, № 6. – С. 43-47.
8. Николаева, М.Г. Факторы риска повторных случаев задержки роста плода / **М.Г. Николаева** // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № S5. – С. 22-27.

9. Николаева, М.Г. Риск развития преэклампсии при ассоциации сердечно-сосудистой патологии с носительством врожденных факторов тромбогенного риска / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк // Материалы VIII Междунар. конгр. по репродуктивной медицине : сб. тез. – М., 2014. – С. 420.
10. Николаева, М.Г. Связь преэклампсии с носительством полиморфного гена SERPINE1 (PAI-1-675 G4/G5). Системный обзор. Мета-анализ / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, Т.И. Горбачева, С.Д. Яворская, А.П. Момот // Проблемы репродукции. – 2016. – № 4. – С. 115-122.
11. Фадеева, Н.И. Полиморфизм генов гемостаза и обмена фолатов в формировании предлежания плаценты / Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк, **М.Г. Николаева**, И.А. Мяделец, А.П. Момот // Лечащий врач. – 2016 – № 3. – С. 48-52.
12. Фадеева, Н.И. Факторы риска формирования предлежания плаценты / Н.И. Фадеева, О.А. Бельницкая, И.А. Мяделец, Г.В. Сердюк, **М.Г. Николаева** // Журн. акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 3. – С. 25-31.
13. Момот, К.А Роль коморбидных состояний в реализации ВТЭО у носительниц мутации фактора Лейден во время беременности / К.А. Момот, Н.Н. Ясафова, **М.Г. Николаева**, А.П. Момот, Л.А. Хорева // Гемостаз, тромбоз и репродукции: междисциплинарный подход : материалы II Междунар. конф. – СПб., 2018. – С. 14-15.
14. Ясафова, Н.Н. Роль комбинированных гормональных контрацептивов в реализации ВТЭО у женщин при носительстве мутации фактор V Лейден / Н.Н. Ясафова, К.А. Момот, Л.А. Хорева, А.К. Левкина, **М.Г. Николаева** // Материалы 3-го междунар. Форума АнтиКоагулянтной и антиагрегантной терапии. – М., 2018. – С. 56-57.

Глава 4

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования: определение диапазона значений показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности в зависимости от носительства генотипов *F5L(1961)GG* или *F5L(1961)GA*.

Задачи исследования:

- определение диапазона значений показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности при нормозиготном генотипе *F5L(1961)GG*;
- определение диапазона значений показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности при носительстве мутации *F5L(1961)GA*;
- определение диапазона значений теста генерации тромбина при физиологически протекающей беременности у нормозиготных пациенток и при носительстве генотипа *F5L(1961)GA*.

Обследование беременных при физиологическом течении регламентировано Приказом Минздрава России № 572н [75]. В порядке прописаны сроки и объем исследования показателей системы гемостаза. Мы полагаем, что рекомендуемые к исследованию показатели (количество тромбоцитов в крови, агрегация тромбоцитов, АЧТВ, протромбиновое время и фибриноген) не в полной мере могут отразить возможный дисбаланс в системе гемостаза у пациенток группы риска по тромбоэмболическим и гестационным осложнениям к каковым относятся носительницы генотипа *F5L(1961)GA*. Также, большой интерес представляют допустимые значения показателей гемокоагуляции у пациенток при физиологическом течении беременности в зависимости от принадлежности к группам риска по ВТЭО и осложнениям беременности (ПЭ, ЗРП и ПР).

Согласно поставленным задачам в процессе исследования у пациенток проводилось динамическое исследование показателей системы гемостаза, регламентированных Порядком оказания помощи [75], а также определение АПС-резистентности и оценка образования тромбина в тесте генерации тромбина (калиброванная тромбография по Hemker [289]) в выделенных контрольных точках.

Необходимо отметить, что в процессе исследования пациентки, носительницы генотипа *F5L(1961)GA*, при физиологическом течении беременности не получали антикоагулянты. Носительницы редкого генотипа *F5L(1961)AA* в данное исследование не включены, так как с момента констатации факта беременности они получали гепаринотерапию согласно клиническому протоколу [78].

4.1 Показатели системы гемостаза при физиологически протекающей беременности у здоровых (нормозиготных) пациенток

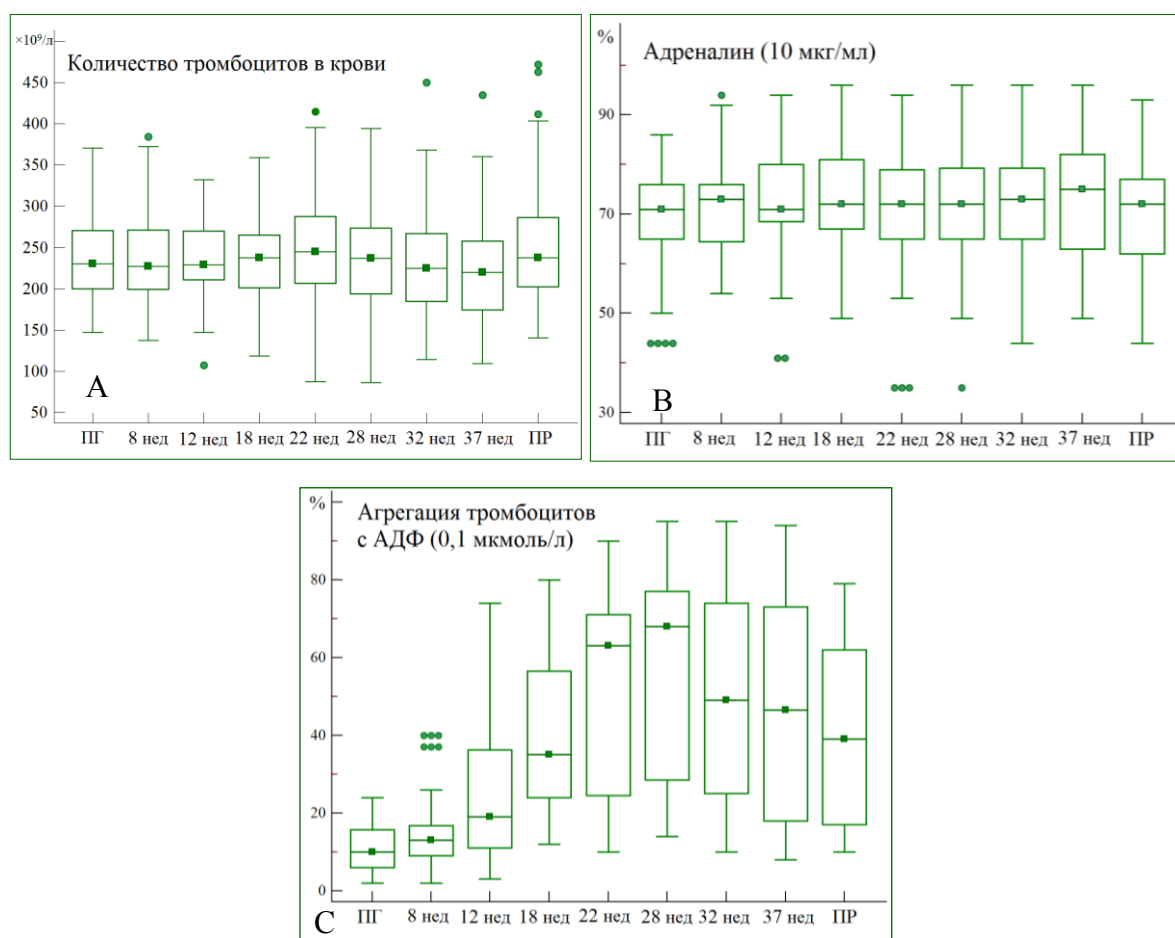
Критерии включения/исключения нормозиготных пациенток в референсную группу с целью определения референсных показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности определены во второй главе. В работе представлены и проанализированы показатели, регламентированные порядком оказания помощи [75].

Исследование показало, что в течение физиологической беременности не отмечается статистически значимой динамики по количеству тромбоцитов в крови и агрегационной активности тромбоцитов по стандартным агонистам агрегации (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Число тромбоцитов и их функция при физиологическом течении беременности

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	7-8 недель	12-13 недель	18-19 недель	22-23 недели	27-28 недель	32-33 недели	36-37 недель	ПР
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана	230	227	229	237	245	237	225	220	230
	Нижний предел	161 (147-167)	145 (137-165)	153 (141-168)	143 (131-154)	132 (119-146)	125 (112-138)	150 (114-162)	145 (109-151)	142 (131-153)
	Верхний предел	335 (321-370)	347 (328-384)	326 (318-332)	329 (318-341)	363 (350-377)	345 (332-358)	340 (232-356)	330 (316-343)	330 (318-341)
АДФ-агрегация (0,1 мкмоль/л), %	Медиана	10	13	19	35	63	68	49	46	39
	Нижний предел	2 (2-4)	2,5 (2-3)	3,5 (3-7)	13 (12-17)	10,5 (10-11)	14,5 (14-15)	11 (10-13)	10 (8-11)	11 (10-12)
	Верхний предел	23 (22-24)	38 (25-40)	71 (67-74)	79,5 (79-80)	87 (82-90)	94 (89-95)	94 (87-95)	93 (86-94)	78 (76-79)
Адреналин – агрегация (10 мкг /мл), %	Медиана	71	73	71	72	72	72	73	75	72
	Нижний предел	44,0 (44,0-52,0)	52,8 (50,6-54,9)	55,5 (53,3-57,7)	53,8 (51,5-56,1)	50,6 (48,1-53,2)	51,6 (49,2-54,0)	50,9 (48,4-53,4)	51,2 (48,4-54,1)	50,4 (47,9-52,9)
	Верхний предел	85,6 (82,0-86,0)	89,0 (86,8-91,2)	90,0 (87,9-92,2)	92,2 (89,9-94,5)	93,1 (90,6-95,6)	91,9 (89,5-94,3)	92,5 (90,1-95,0)	95,9 (93,1-98,8)	90,5 (88,0-92,9)

Медиана количества тромбоцитов в крови смещается незначительно и ее изменения не имеют статистической значимости (рисунок 4.1, А). При использовании стандартного агониста агрегационной активности тромбоцитов адреналина в дозе 10 мкг/мл медиана агрегации тромбоцитов практически не меняет своего значения на протяжении всего срока гестации (рисунок 4.1, В). При использовании низкой конечной дозы АДФ – 0,1 мкмоль/л зафиксировано повышение агрегации тромбоцитов с 12 недель беременности, медиана максимального значения агрегации увеличивается в 1,3-6,8 раза, достигая максимума к 28 неделям гестации (рисунок 4.1, С).



медиана – маркер; «ящик» – межквартильный размах между 25% и 75%;

усы – значения соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилям;

свободные элементы – выбросы (примечание – здесь и далее).

Рисунок 4.1 – Графическое изображение динамики показателей числа тромбоцитов (А) и их функции (по медиане) при физиологическом течении беременности (В и С).

Число тромбоцитов ниже показателя предела референтных норм предполагает диагностический поиск для исключения гестационных и негестационных причин тромбоцитопении. В нашем исследовании нижняя граница референсного интервала для числа тромбоцитов определена в третьем триместре беременности и составляет $109-114 \times 10^9/\text{л}$. В рамках проведенного исследования установлена низкая, с позиций оценки активации тромбоцитов в течение беременности, информативность по стандартным агонистам агрегации тромбоцитов в дозах (АДФ 5 мг и 10 мг; адреналин, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин), утвержденных Институтом клинической и лабораторной стандартизации (CLSI), США в 2008 г. [373]. Выраженность агрегации на низкую конечную дозу АДФ – 0,1 мкмоль/л более верхнего предела референсного интервала можно рассматривать как показатель повышения агрегационной функции тромбоцитов в период интерстициальной и эндоваскулярной инвазии цитотрофобласта. Повышение агрегации тромбоцитов с АДФ в дозе 0,1 мкмоль/л, сопряженное с нарушением кровообращения по данным доплерометрических показателей кровотока в маточно-плацентарной зоне является посылком для рассмотрения вопроса о назначении мини-доз ацетилсалициловой кислоты с 18 недель беременности для профилактики возможных плацента опосредованных осложнений у пациенток группы риска развития.

Учитывая полученные данные, считаем, что показаний для обязательного скринингового исследования функции тромбоцитов при физиологическом течении беременности у пациенток с отсутствием геморрагических проявлений в анамнезе нет. Оценку активации тромбоцитов рекомендуется выполнять пациенткам с кровоточивостью в анамнезе [414, 474, 509] и в группах риска по развитию преэклампсии [397].

Классические анализы коагулирующей активности, такие как АЧТВ и ПВ, не показали каких-либо изменений на протяжении всей беременности или в послеродовой период. Колебания медианы АЧТВ (рисунок 4.2, А) и ПВ (рисунок 4.2, В) в течение физиологической беременности незначительны и не имеют статистической значимости (таблица 4.2). Необходимо отметить, что

с позиции клинициста наиболее информативны удлинение АЧТВ и ПВ, что предполагает диагностический поиск для исключения причин возможной гипокоагуляции: дефицит витамина К (в том числе: заболевания печени или желчного пузыря, желче-каменная болезнь, синдром малобсорбции, прием антибиотиков, подавляющих микрофлору кишечника – преимущественно цефалоспоринов) [16, 219]; болезнь Виллебранда или гемофилия [44, 71]; вирусные гепатиты [44, 320]; гепаринотерапия [57, 265]; АФС – синдром [392]; стеатогепатоз [8, 167, 388], рвота беременных [26]; ПЭ [57, 265, 278, 369]; ДВС-синдром [260].

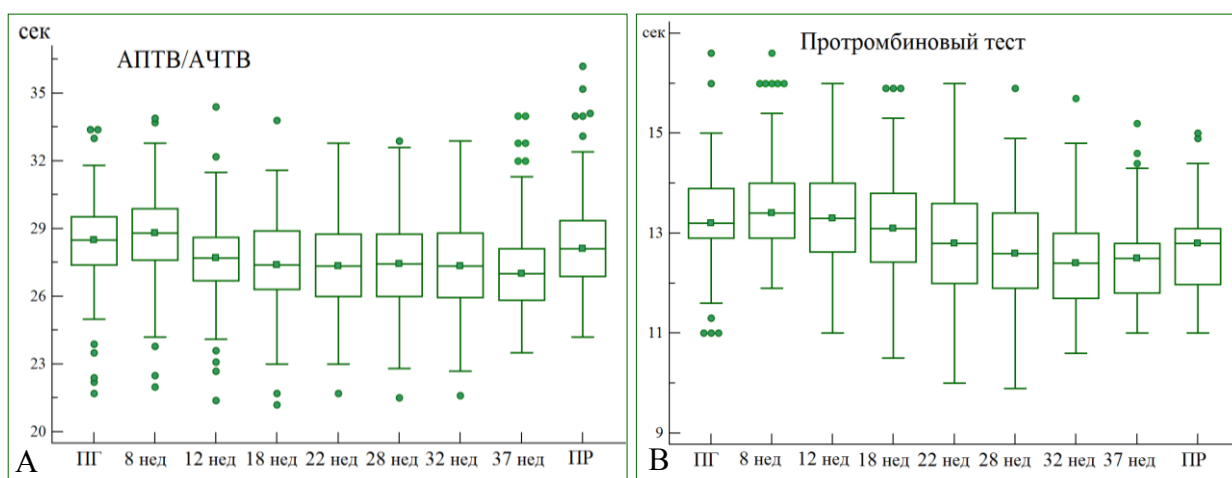


Рисунок 4.2 – Графическое изображение динамики показателей скрининговых коагуляционных тестов (по медиане) при физиологическом течении беременности (А и В).

Таблица 4.2 – Скрининговые коагуляционные тесты при физиологическом течении беременности

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	7-8 недель	12-13 недель	18-19 недель	22-23 недели	27-28 недель	32-33 недели	36-37 недель	ПР
АЧТВ, с	Медиана	28,5	28,8	27,7	27,4	27,3	27,4	27,3	27	28,1
	Нижний предел	22,9 (21,7-25,7)	24,6 (24,0-25,1)	23,7 (23,2-24,2)	23,0 (21,2-24,0)	23,3 (22,8-23,8)	23,3 (22,8-23,8)	23,3 (21,6-24,1)	24,1 (23,5-24,4)	24,1 (23,6-24,6)
	Верхний предел	32,5 (31,4-33,4)	33,0 (32,5-33,5)	31,5 (31,0-32,0)	31,0 (30,2-33,8)	31,4 (30,9-31,9)	31,4 (31,0-32,9)	32,2 (31,0-32,9)	32,8 (31,3-34,0)	32,5 (32,0-33,0)
ПВ, с	Медиана	13,2	13,4	13,3	13,1	12,8	12,6	12,4	12,5	12,8
	Нижний предел	11,5 (11,3-11,8)	11,7 (11,5-11,9)	11,3 (11,0-11,6)	11,1 (10,8-11,3)	10,9 (10,6-11,1)	10,6 (10,4-10,9)	10,5 (10,3-10,7)	10,9 (10,7-11,1)	10,9 (10,7-11,1)
	Верхний предел	15,0 (14,8-15,3)	15,4 (15,2-15,7)	15,3 (15,0-15,5)	15,1 (14,9-15,4)	14,8 (14,6-15,1)	14,6 (14,4-14,8)	14,2 (13,9-14,4)	13,9 (13,7-14,1)	14,2 (14,0-14,4)

Для физиологического течения беременности характерна активация коагуляционного потенциала крови в течение всей беременности. Отмечается динамическое статистически значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови начиная с ранних сроков беременности (таблица 4.3, рисунок 4.3). Так, к 12 неделям уровень фибриногена повышается в 1,40 раза ($p < 0,001$), к моменту родов в 1,82 раза ($p < 0,001$) по сравнению с предгравидарным этапом, сохраняя максимальные показатели в первые трое суток послеродового периода.

Мы считаем, что определение одного лишь фибриногена для оценки коагуляционного потенциала крови мало информативно. Для более полного представления клинической ситуации необходимо определение дополнительных показателей, характеризующих активацию коагуляционных и фибринолитических реакций. Так, например, для физиологической беременности характерно динамическое нарастание D-димера начиная с ранних сроков и до момента родов (таблица 4.4). Ко времени родов уровень D-димера увеличивается по сравнению с предгравидарным периодом в 4,70 раза ($p < 0,001$) с сохранением тенденции увеличения на 2-3 суток послеродового периода в 1,19 раза ($p < 0,001$) относительно значений показателя накануне родов (рисунок 4.4).

Необходимо отметить, что с позиций клинициста наиболее информативно не повышение уровня фибриногена в плазме крови, а его снижение, которое может быть маркером тяжелой ПЭ [180, 222, 298, 532]; ДВС – синдрома [388]; предиктором массивных акушерских кровотечений [178].

В то же время, снижение уровня D-димера не имеет диагностической и/или клинической значимости. Необходимо учитывать повышение уровня данного анализа, свидетельствующее о возможном развитии острого ВТЭО [13]; тяжелой ПЭ [145, 427, 435]; ДВС-синдрома [39, 352].

Таблица 4.3 – Уровень фибриногена при физиологическом течении беременности

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	7-8 недель	12-13 недель	18-19 недель	22-23 недели	27-28 недель	32-33 недели	36-37 недель	ПР
Фибриноген, г/л	Медиана	2,80	3,50	3,95	4,25	4,40	4,60	4,80	5,10	5,10
	Нижний предел	1,80 (1,7-1,9)	2,19 (2,0-2,4)	2,69 (2,5-2,9)	3,02 (2,8-3,2)	2,92 (2,7-3,1)	3,29 (3,1-3,5)	3,53 (3,7-3,7)	3,56 (3,4-3,7)	3,55 (3,5-3,8)
	Верхний предел	3,74 (3,6-3,8)	4,81 (4,6-4,9)	5,50 (5,3-5,7)	5,80 (5,6-5,9)	6,11 (5,9-6,3)	6,10 (5,9-6,3)	6,18 (6,2-6,3)	6,63 (6,4-6,8)	6,75 (6,5-6,9)

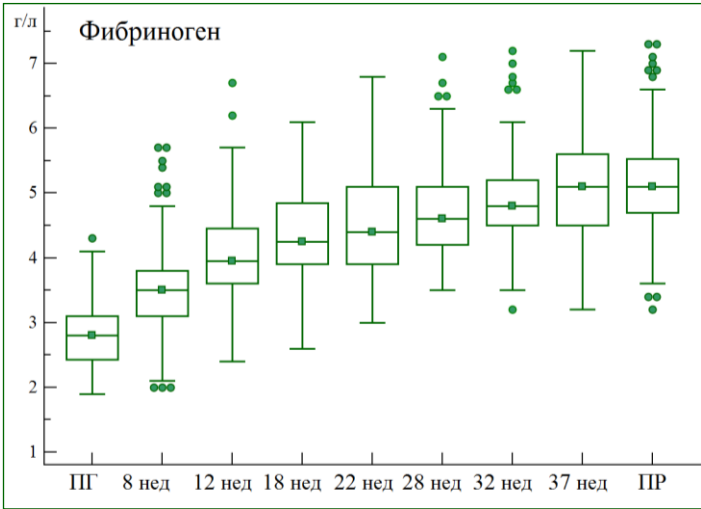


Рисунок 4.3 – Графическое изображение динамики уровня фибриногена (по медиане) при физиологическом течении беременности.

Таблица 4.4 – Уровень D-димера при физиологическом течении беременности

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	7-8 недель	12-13 недель	18-19 недель	22-23 недели	27-28 недель	32-33 недели	36-37 недель	ПР
D-димер, нг/мл	Медиана	73	92	127	169	275	317	340	350	417
	Нижний предел	10 (10-16)	10 (10-16)	27 (10-37)	24 (16-42)	87 (61-113)	89 (56-121)	70 (32-108)	106 (67-145)	93 (42-144)
	Верхний предел	206 (180-240)	294 (257-334)	327 (303-350)	411 (379-443)	491 (465-517)	584 (552-616)	665 (626-703)	663 (623-703)	820 (770-870)

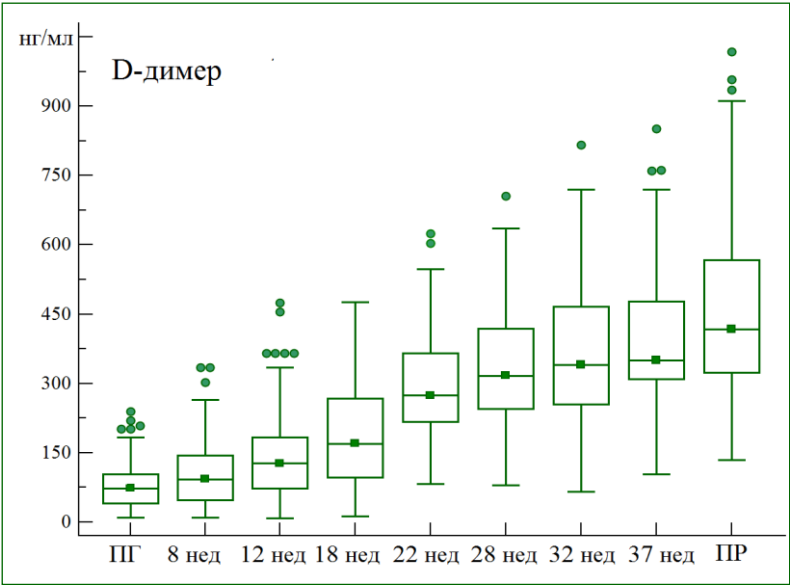


Рисунок 4.4 – Графическое изображение динамики D-димера (по медиане) при физиологическом течении беременности.

Для физиологического течения беременности характерно снижение антикоагулянтной активности крови. Согласно полученным данным, отмечается динамическое снижение резистентности *FVa* к активированному протеину С на протяжении всей беременности в 1,13 раза ($p < 0,001$). Пик снижения приходится на 28 недель гестации, период, когда происходит угасание инвазивных потенций интерстициального цитотрофобласта и завершаются гестационные изменения в миометральном сегменте радиальных артерий маточно-плацентарной области [154, 508]. Таким образом, во время беременности формируется вторичная АПС-резистентность (таблица 4.5, рисунок 4.5).

Необходимо отметить, что выраженность АПС-резистентности, определяет усиление коагуляционного потенциала крови и является показанием для диагностического поиска с целью исключения носительства мутации Лейден и/или антифосфолипидного синдрома [5, 199, 392].

Являясь интегральным, тест генерации тромбина (ТГТ) отражает взаимодействие различных участников гемостатических реакций до этапа образования тромбина и дает клиницисту представление об имеющейся гипер- или гипокоагуляции. Для физиологически протекающей беременности характерно изменение двух основных параметров, используемых для оценки генерации тромбина: пик тромбина (Peak thrombin) и эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР). В течение физиологической беременности отмечается статистически значимое усиление способности к образованию тромбина: по «Peak thrombin» – в 1,72 раза ($p < 0,001$), по ЕТР – в 1,58 раза ($p < 0,001$) от ранних сроков беременности к моменту родов. Характерным является наиболее выраженное усиление способности к образованию тромбина в первом триместре беременности: по «Peak thrombin» – в 1,56 раза ($p < 0,001$), по ЕТР – в 1,40 раза ($p < 0,001$) относительно аналогичных показателей вне беременности. С 22 до 37 недель беременности обозначенные показатели остаются относительно стабильные, сохраняя свои значения в первые трое суток послеродового периода. Таким образом, течение физиологически протекающей беременности по показателям интегрального ТГТ характеризуется динамически нарастающей гиперкоагуляцией, сохраняющейся в первые трое суток послеродового периода (таблица 4.6, рисунок 4.6).

Таблица 4.5 – Резистентность *FVa* к активированному протеину С при физиологическом течении беременности

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	7-8 недель	12 -13 недель	18-19 недель	22-23 недели	27-28 недель	32-33 недели	36-37 недель	ПР
АПС-резистентность, НО	Медиана	1,00	1,00	0,95	0,90	0,88	0,87	0,86	0,88	0,89
	Нижний предел	0,85 (0,80-0,85)	0,75 (0,75-0,80)	0,69 (0,59-0,80)	0,65 (0,62-0,68)	0,74 (0,73-0,75)	0,73 (0,68-0,75)	0,73 (0,68-0,75)	0,62 (0,6-0,64)	0,72 (0,69-0,73)
	Верхний предел	1,40 (1,40-1,50)	1,20 (1,20-1,30)	1,23 (1,20-1,30)	1,18 (1,14-1,22)	1,00 (1,00-1,05)	1,00 (0,95-1,05)	1,00 (0,95-1,05)	1,15 (1,12-1,19)	1,00 (1,00-1,05)

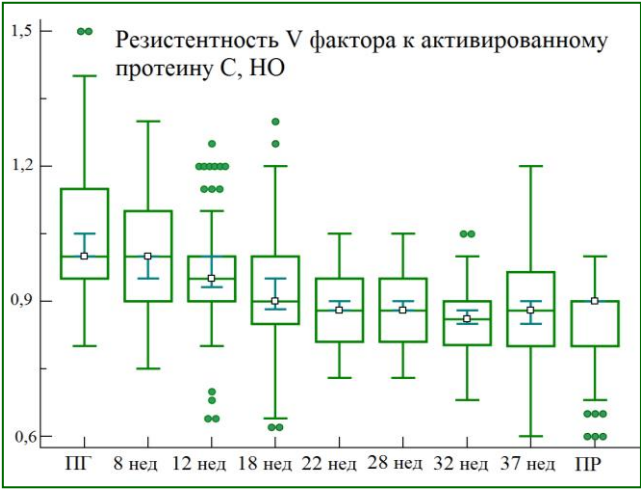


Рисунок 4.5 – Графическое изображение динамики показателя АПС-резистентности (НО) (по медиане), при физиологическом течении беременности.

Таблица 4.6 – Тест генерации тромбина (калиброванная тромбография) при физиологическом течении беременности

Показатель	Характеристика выборки	ПГ	7-8 недель	12-13 недель	18-19 недель	22-23 недели	27-28 недель	32-33 недели	36-37 недель	ПР
Пик тромбина	Медиана	186	290	287	305	325	321	320	320	376
	Нижний предел	47,8 (42,8-64,1)	131,9 (128,5-135,9)	196,7 (175,8-217,7)	200,4 (179,9-221,0)	199,7 (173,6-225,8)	200,5 (174,8-226,3)	200,7 (175,0-226,4)	190,7 (163,1-218,2)	270,6 (249,8-291,5)
	Верхний предел	349,6 (319,6-379,7)	375,7 (364,5-392,4)	417,1 (396,1-438,0)	416,5 (395,7-437,0)	473,9 (447,8-499,9)	471,1 (445,3-496,8)	470,5 (444,8-496,1)	480,5 (452,9-496,4)	489,5 (473,4-502,7)
ЕТР	Медиана	1105	1542	1605	1668	1723	1730	1735	1750	1621
	Нижний предел	471,2 (347,0-595,4)	889,6 (762,5-1016,7)	936,8 (806,7-1066,8)	941,1 (806,8-1075,4)	912,3 (734,6-1090,0)	913,0 (735,2-1090,7)	907,6 (727,4-1086,8)	735,8 (535,9-935,6)	919,9 (773,2-1066,7)
	Верхний предел	1776,2 (1651,9-1900,4)	2225,1 (2098,0-2325,1)	2303,1 (2173,1-2433,1)	2352,4 (2217,9-2486,5)	2779,5 (2601,8-2957,2)	2780,9 (2603,2-2958,2)	2790,7 (2611,5-2969,9)	2836,1 (2636,2-3035,9)	2462,2 (2315,3-2608,8)

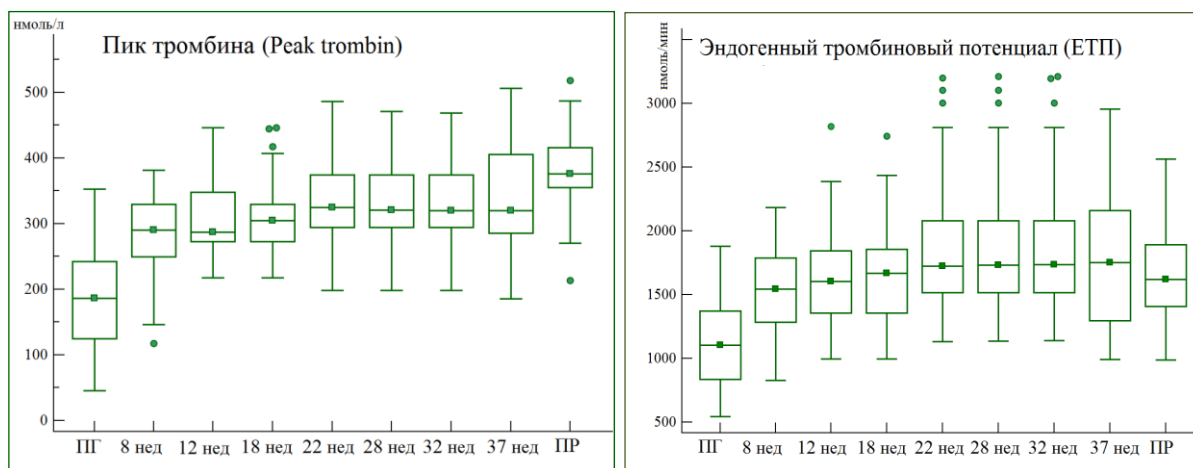


Рисунок 4.6 – Графическое изображение динамики показателей (по медиане) теста генерации тромбина при физиологическом течении беременности.

Повышение показателей теста генерации тромбина (Пик тромбина, ЕТР) выше определенных пределов референтных норм может свидетельствовать о носительстве генетических тромбофилий [123, 194, 332, 470, 487]; характеризовать состояние предтромбоза [173, 237, 273, 385] или ПЭ [347, 373]. Снижение выделенных показателей теста генерации тромбина характерно для гемофилии [181, 315, 350, 498] и терапии антикоагулянтами [69, 106, 280, 370].

Таким образом, исследование, направленное на определение референсных норм показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности у нормозиготных женщин показало, что:

- вынашивание беременности и послеродовой период ассоциируется с физиологической и прогрессирующей по срокам гестации активацией свертывания крови, что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей [85, 224, 239, 276, 284];
- установлена низкая, с позиций оценки активации тромбоцитов в течение беременности, информативность по стандартным агонистам агрегации тромбоцитов (АДФ 5 мг и 10 мг; адреналин, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин) [373], что не противоречит данным А.А. Akinbami с соавторами [105];

- для физиологического течения беременности характерно формирование АПС-резистентности, характеризующееся снижением показателя по НО в 1,14 раза ($p < 0,001$), что согласуется с данными К. Wickström и соавторов [518].

4.2 Показатели системы гемостаза при физиологически протекающей беременности при носительстве генотипа *F5L(1961)GA*

С одной стороны, согласно исследованиям, представленным в **Главе 3**, носительство генотипа *F5L(1961)GA* статистически значимо ассоциировано с тромбозмболическими и гестационными осложнениями. С другой, при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* не исключено благоприятное течение беременности. С целью определения референсных показателей при благоприятном течении беременности у носительниц генотипа *F5L(1961)GA*, а также, определения возможных лабораторных предикторов развития гестационных и тромбозмболических осложнений нами проведено изучение отдельных параметров системы гемостаза [75] у носителей генотипа *F5L(1961)GA* и их сравнение с аналогичными у нормозиготных пациенток. Клинический анализ течения беременности показал, что у 117 пациенток (59,6% от 198 включенных во второй этап исследования) с генотипом *F5L(1961)GA* течение беременности было благоприятным и закончилось срочными родами. Для определения выделенных показателей были выбраны контрольные точки, представленные ранее.

Анализ показал, что по стандартным тестам исследования гемостаза, регламентированных к исследованию при физиологическом течении беременности статистической разницы не выявлено (рисунок 4.7).

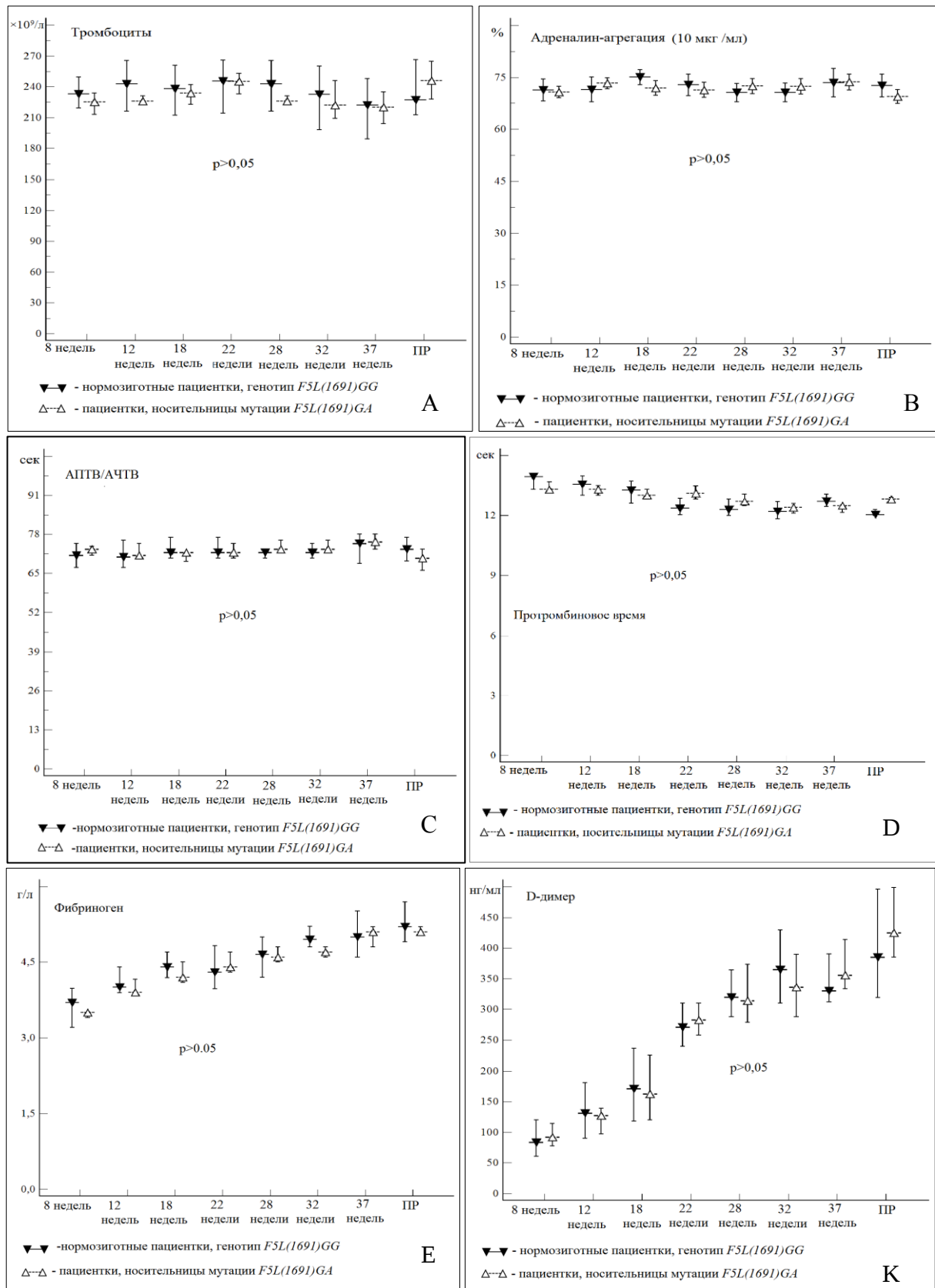


Рисунок 4.7 – Графическое изображение динамики показателей числа тромбоцитов (А) и их функции (В), АЧТВ (С) и ПВ (D), уровня фибриногена (Е) и D-димера (К) (по медиане) при физиологическом течении беременности при генотипах *F5L(1691)GG* и *F5L(1691)GA*.

Представленные расчёты позволяют утверждать, что исследование показателей гемостаза, регламентированных федеральным порядком не позволяет выделить группы риска по тромбоэмболическим и гестационным осложнениям при носительстве тромбофилического генотипа *F5L(1961)GA*. Данный вывод предполагает детальное изучение выраженности лабораторного фенотипа мутации гена *F5*, заключающегося в нарушение резистентности *FVa* к активированному протеину С и интегральную оценку системы гемостаза (тест генерации тромбина).

На втором этапе проспективного когортного исследования наряду с установлением референтных норм основных показателей системы гемостаза при физиологическом течении беременности особый интерес представляло изучение АПС-резистентности по показателю нормализованного отношения (НО) и показателей теста генерации тромбина у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* при благоприятном течении беременности.

Проведенный анализ величины нормализованного отношения (НО), характеризующего степень АПС-резистентности в зависимости от имеющегося генотипа *F5(1691)* – *GG* или *GA* показал, что медиана показателя АПС-резистентности в точках исследования при нормальном генотипе *F5L(1691)GG* колебалась по НО от $1,0 \rightarrow 0,86$ [95%CI 1,1-0,8]. В то же время у беременных, с генотипом *F5L(1691)GA*, при благоприятном течении беременности этот показатель был значимо ниже ($p < 0,0001$) – НО $0,57 \rightarrow 0,51$ [95%CI 0,49-0,59] (таблица 4.7).

Полученные данные позволяют предположить, что у показателя АПС-резистентность имеется некоторая точка отсечения (cut-off value), которая является порогом, позволяющим не только разграничить нормозиготных пациенток и носителей мутации Лейден, но и определить порог патологической АПС-резистентности. С целью определения такого показателя проведен ROC-анализ, согласно которому при показателе АПС-резистентности по НО $\leq 0,65$, пациенток следует рассматривать как потенциальных носителей мутации гена *F5L* с первичной, генетически детерминированной АПС-резистентностью (рисунок 4.8).

Таблица 4.7 – Показатели медианы АПС-резистентности по НО в зависимости от носительства генотипов *F5L(1961)GG* или *F5L(1961)GA* в разные сроки физиологически протекающей беременности и после родов

Точки исследования	Генотип <i>F5L(1691)GA</i> , благоприятное течение n = 117		Генотип <i>F5L(1691)GG</i> , физиологическое течение n = 200		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
ПГ	0,57	0,54-0,59	1	0,95-1,05	0	9,85	<0,0001
7-8 недель	0,56	0,54-0,56	1	0,90-1,05	0	10,51	<0,0001
12-13 недель	0,54	0,53-0,55	0,95	0,90-1,00	0	9,60	<0,0001
18-19 недель	0,54	0,53-0,55	0,90	0,85-0,95	0	9,55	<0,0001
22-23 недели	0,53	0,52-0,53	0,88	0,80-0,90	0	11,38	<0,0001
27-28 недель	0,51	0,51-0,53	0,86	0,85-0,90	0	10,77	<0,0001
32-33 недели	0,51	0,51-0,52	0,86	0,85-0,88	6	11,45	<0,0001
36-37 недель	0,51	0,51-0,52	0,88	0,85-0,90	6	9,01	<0,0001
ПР	0,51	0,50-0,51	0,90	0,89-0,91	2	8,06	<0,0001

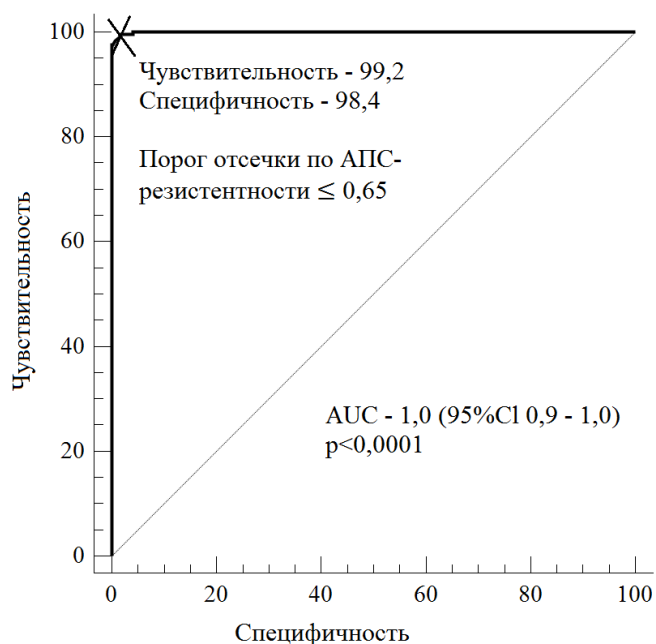
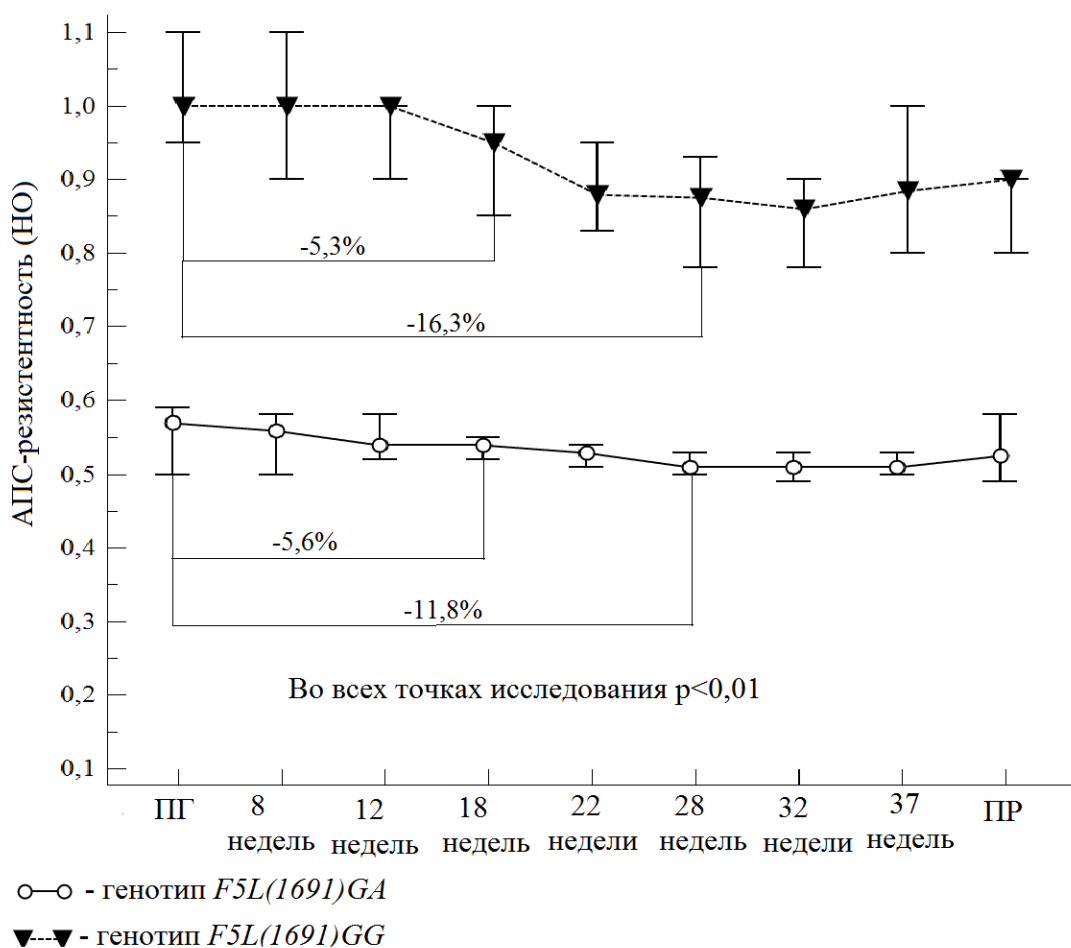


Рисунок 4.8 – ROC–кривая прогнозирования тромбофилического генотипа *F5L(1961)GA* по уровню АПС-резистентности.

Данный диагностический тест является высоко чувствительным (доля истинно положительных случаев составляет 99,2%), отличного качества (AUC – 1,0 [95%CI 0,9-1,0; $p < 0,0001$]).

Также, для обеих групп характерно нарастание АПС-резистентности в течении беременности. При этом, динамика снижения показателя НО при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* была аналогична таковой у нормозигот, достигая максимума к 28 неделям (рисунок 4.9). Таким образом, у носителей генотипа *F5L(1691)GA* в течении беременности формируется дополнительная АПС-резистентность, вторичная, характерная периоду гестации.



ПГ – предгравидарный период; ПР – 2-3 сутки после родов.

Рисунок 4.9 – АПС-резистентность в зависимости от наличия или отсутствия патологического аллеля *F5L(1691)* – *GA* или *GG* в группах наблюдения в разные сроки физиологически протекающей беременности и на 2-3 сутки после родов.

Исследование АПС-резистентности в группах сравнения показало, что:

- АПС-резистентность по НО $\leq 0,65$ может рассматриваться порогом предполагающим необходимость тестирования на носительство мутации Лейден (AUC – 1,0 [95%CI: 0,9-1,0; $p < 0,0001$]);
- носительство генотипа *F5L(1691)GA* определяет первичную, генетически обусловленную, неуправляемую АПС-резистентность;
- при благоприятном течении беременности у носителей генотипа *F5L(1691)GA* формируется вторичная АПС-резистентность, при этом показатель по НО определен как 0,5 и выше.

4.3 Показатели теста генерации тромбина при физиологически протекающей беременности у носителей генотипа *F5L(1691)GA*

Важность применения ТГТ состоит в том, что показатели рутинно используемых клоттинговых тестов (ПВ, АЧТВ) остаются неизменными в группе риска развития тромбоза, в том числе у носителей генотипа *F5L(1691)GA* (рисунок 4.7, С, D). Как отмечалось выше, носительство мутации Лейден характеризуется низкой чувствительностью, то есть резистентностью *FVa* к инаktivации его АПС. При сохраненной прокоагулянтной активности *FVa* это приводит к генерации тромбина и тромбофилическому состоянию [138, 461].

В нашем исследовании при гетерозиготном носительстве *F5L(1691)GA* отмечается статистически значимое усиление способности к образованию тромбина по сравнению с нормозиготами во всех точках исследования: по показателю ЕТР – в 1,3-1,5 раза ($p < 0,001$) (таблица 4.8), по показателю «Peak thrombin» – в 1,2-1,4 раза ($p < 0,001$) (таблица 4.9).

Таблица 4.8 – Показатели медианы эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР) (нмоль×мин) в зависимости от носительства генотипа *F5L(1691)GA* в разные сроки физиологически протекающей беременности и после родов

Точки исследования	Генотип <i>F5L(1691)GA</i> , благоприятное течение, n = 117		Генотип <i>F5L(1691)GG</i> , физиологическое течение, n = 200		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
ПГ	1655	1320-2087	1105	1014-1253	98	3,9	0,0001
7-8 недель	1999	1898-2170	1542	1467-1634	94	3,9	0,0001
12-13 недель	2045	1972-2860	1605	1537-1637	129	3,9	0,0001
18-19 недель	2265	2006-2498	1668	1551-1680	324	5,0	<0,0001
22-23 недели	2308	2147-2554	1723	1619-1959	454	4,9	<0,0001
27-28 недель	2314	2122-2578	1730	1619-1959	664	5,4	<0,0001
32-33 недели	2222	2032-2281	1735	1619-1959	723	5,0	<0,0001
36-37 недель	2397	2299-2571	1750	1685-1867	478	5,5	<0,0001
ПР	1786	1756-1983	1621	1581-1735	977	2,4	0,0144

Таблица 4.9 – Показатели медианы «Пик тромбина» («Peak thrombin») (нмоль/л) в зависимости от носительства генотипа *F5L(1691)GA* в разные сроки физиологически протекающей беременности и после родов

Точки исследования	Генотип <i>F5L(1691)GA</i> , благоприятное течение, n = 117		Генотип <i>F5L(1691)GG</i> , физиологическое течение, n = 200		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
ПГ	264	227-311	186	176-205	150	3,1	0,0017
7-8 недель	385	313-412	290	283-302	106	4,3	<0,0001
12-13 недель	412	364-474	287	285-310	150	3,7	0,0002
18-19 недель	371	361-405	305	290-311	492	3,8	0,0002
22-23 недели	383	356-455	325	314-344	465	3,3	0,0010

Продолжение таблицы 4.9

Точки исследования	Генотип <i>F5L(1691)GA</i> , благоприятное течение, n = 117		Генотип <i>F5L(1691)GG</i> , физиологическое течение, n = 200		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
27-28 недель	383	358-406	321	314-344	882	4,1	<0,0001
32-33 недели	359	342-377	320	314-343	1114	2,8	0,0059
36-37 недель	391	361-413	320	315-353	802	3,3	0,0009
ПР	280	248-318	329	268-396	472	5,7	<0,0001

При этом сохраняется присущее физиологическому течению беременности динамическое повышение генерации тромбина от предгравидарного периода к моменту родов: по показателю ЕТП в 1,4 раза ($p < 0,001$) (рисунок 4.10), по показателю «Peak thrombin» – в 1,72 раза ($p < 0,001$) (рисунок 4.11).

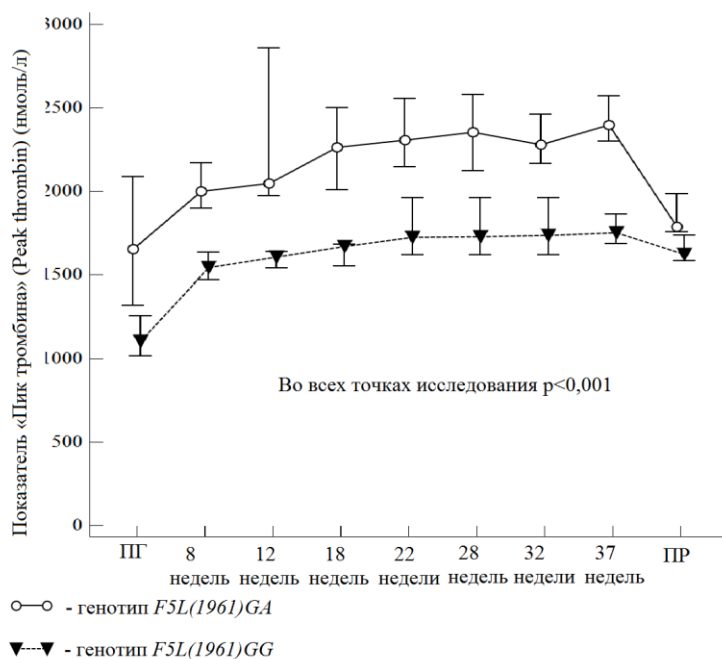


Рисунок 4.10 – Показатели медианы показателя ЕТР

в зависимости от носительства генотипа *F5L(1691)GA*

в разные сроки физиологически протекающей беременности и после родов.

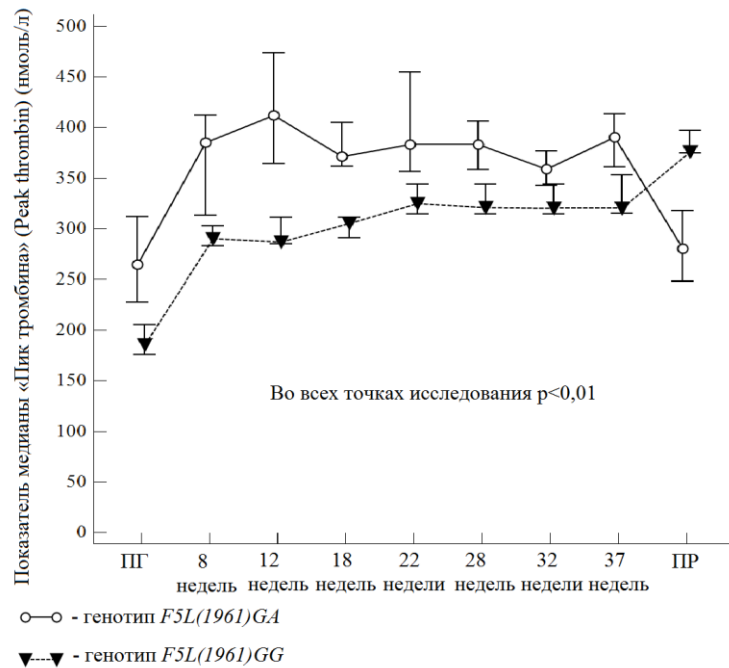


Рисунок 4.11 – Показатели медианы показателя «Пик тромбина» («Peak thrombin») в зависимости от носительства генотипа *F5L(1961)GA* в разные сроки физиологически протекающей беременности и после родов.

С целью определения порога отсечения показателей ТГТ для диагностики носительства генотипа *F5L(1961)GA* проведен ROC-анализ (рисунок 4.12)

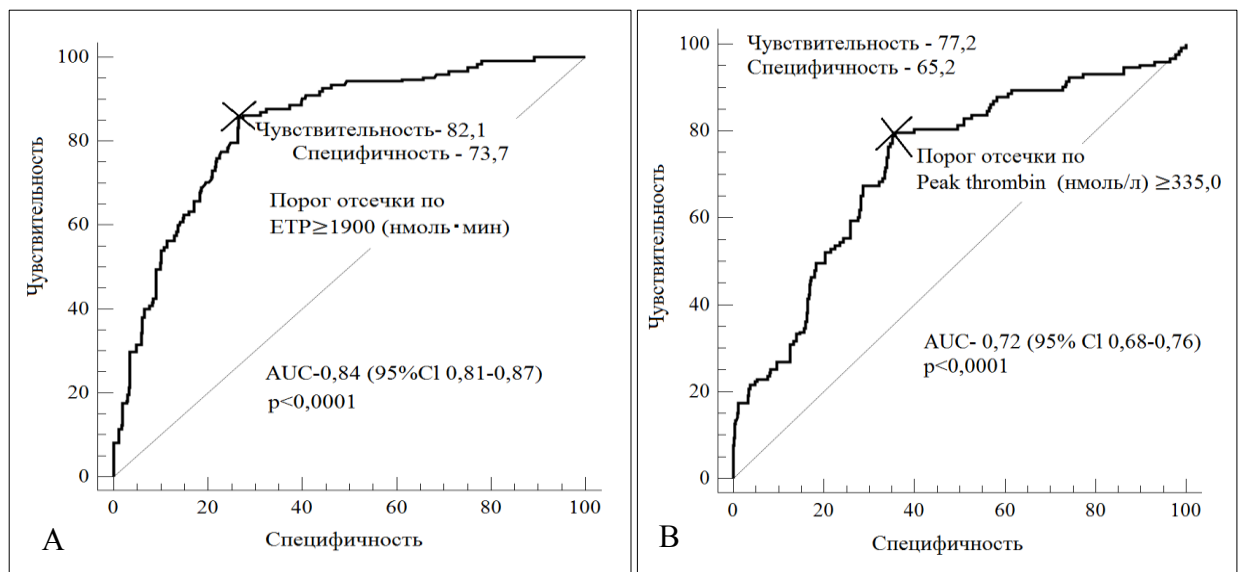


Рисунок 4.12 – ROC-кривая прогнозирования генетической тромбофилии Лейден (генотип *F5L(1961)GA*) по уровню показателей ЕТР (А) и «Peak thrombin» (В).

Проведенные расчеты показали, что наиболее чувствительным параметром в ТГТ при диагностике возможного носительства тромбофилического генотипа *F5L(1961)GA* является показатель эндогенный тромбиновый потенциал при пороге отсечки ≥ 1900 нмоль $\times$ мин (доля истинно положительных случаев составляет 82,1%), качество теста определено как очень хорошее [AUC – 0,84; 95%CI 0,81-0,87; $p < 0,0001$]. Показатель «Peak thrombin» оказался менее чувствительный. При пороге отсечки $\geq 335,0$ нмоль/л доля истинно положительных случаев составила 77,2% при качестве теста среднего уровня [AUC – 0,72; 95%CI 0,68-0,76; $p < 0,0001$].

В качестве примера приводим графики ТГТ пациенток в зависимости от генотипов *F5L(1961)GG* (рисунок 4.13) и *F5L(1961)GA* (рисунок 4.14).

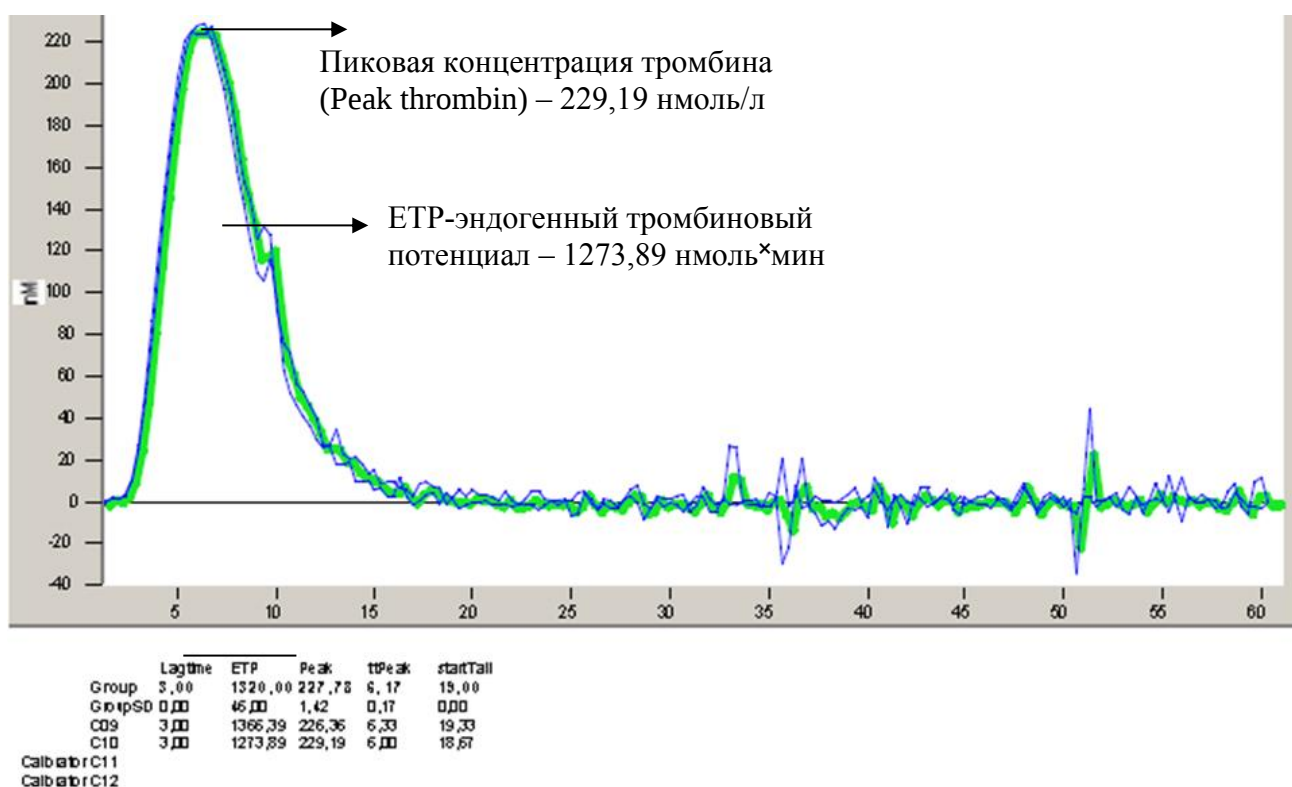


Рисунок 4.13 – Графическое изображение результатов ТГТ у пациентки с генотипом *F5L(1961)GG* в сроке беременности 22 недели.

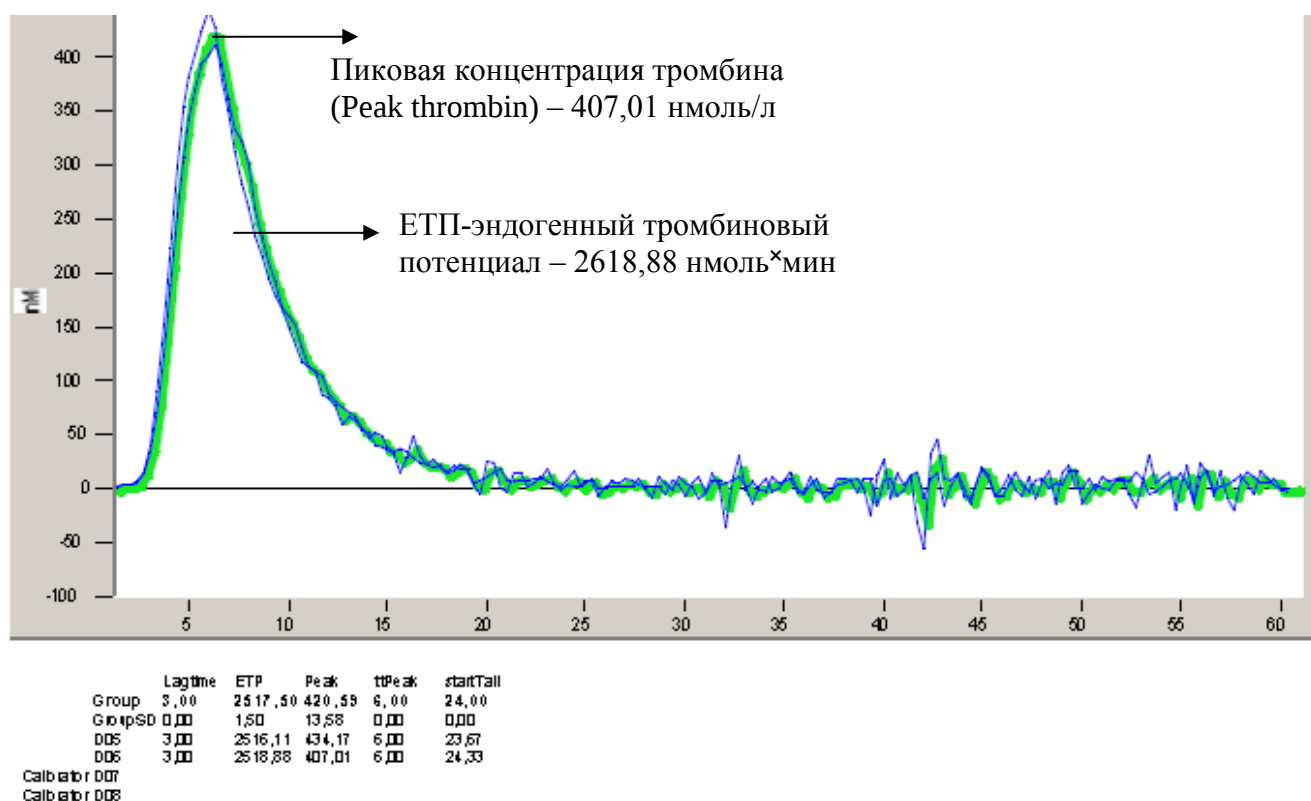


Рисунок 4.14 – Графическое изображение результатов ТГТ у пациентки с генотипом *F5L(196I)GA* в сроке беременности 22 недели.

С целью определения количественной меры взаимосвязи (совместной изменчивости) показателя АПС-резистентности и показателям ТГТ нами проведен корреляционный анализ. Расчеты показали, что между показателями АПС-резистентность (НО) и ЕТР определена обратная умеренная связь (коэффициент Пирсона – 0,62; $p < 0,0001$). При этом коэффициент детерминации (R^2) составил 0,38 ($p < 0,0001$) (рисунок 4.15).

Связь между показателями АПС-резистентность (НО) и «Peak thrombin» была менее выражена, но статистически значима (коэффициент Пирсона – 0,38; $p < 0,0001$) (рисунок 4.16).

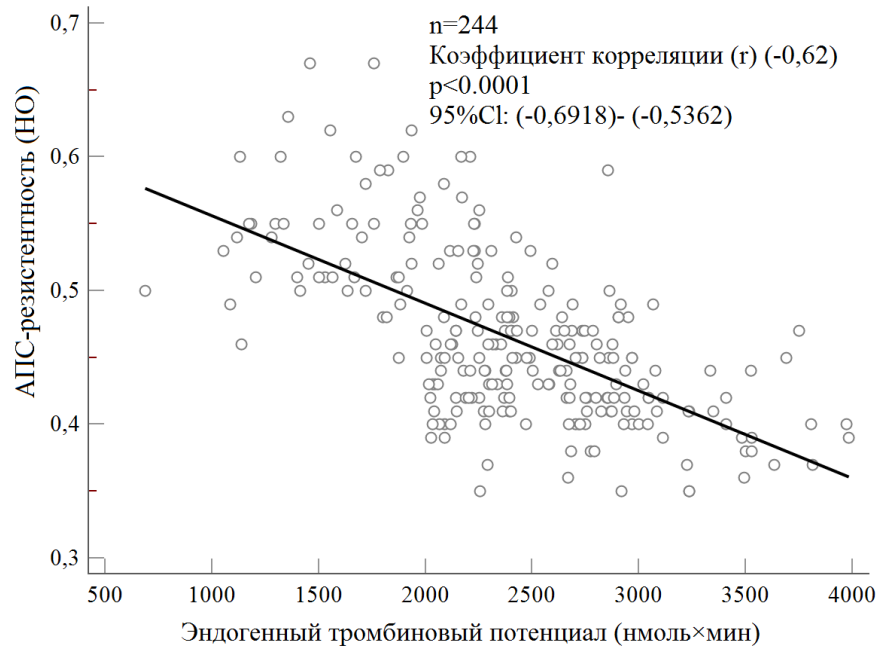


Рисунок 4.15 – Корреляция показателя АПС-резистентности по нормализованному отношению (НО) с показателем ЕТР (в ТГТ) во время беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*.

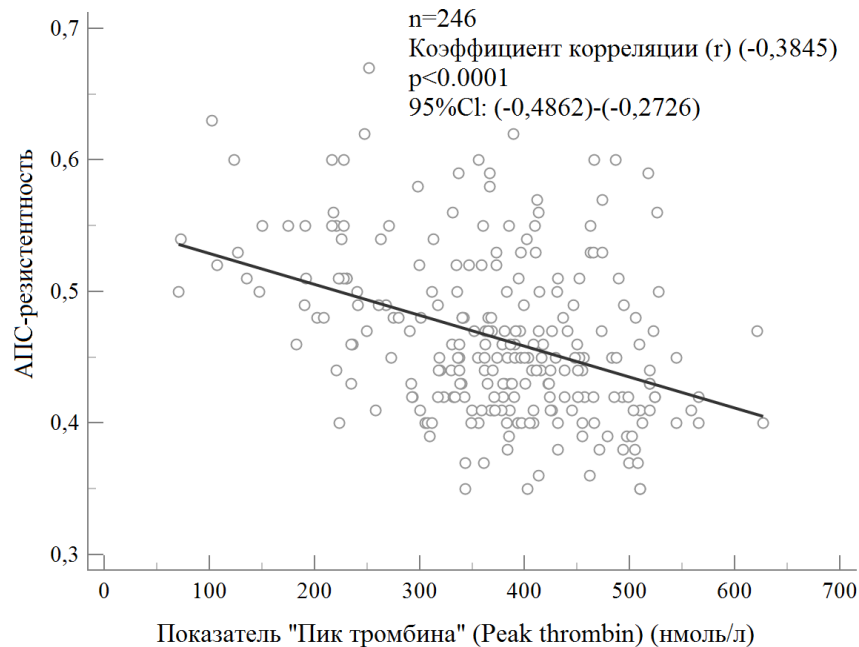


Рисунок 4.16 – Корреляция показателя АПС-резистентность по нормализованному отношению (НО) с показателем «Peak thrombin» во время беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют не только о причинно-следственной связи между АПС-резистентностью и способностью к тромбообразованию, но и том, что от выраженности резистентности *FVa* к активированному протеину С зависит уровень тромбина, то есть тромбогенность крови.

Подводя итог изучению значений показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности в зависимости от генотипа *F5L(1961)GG* или *F5L(1961)GA* можно сделать следующие выводы:

1. В течение физиологической беременности не определено статистически значимой разницы в уровне/значении и динамике стандартно определяемых показателей системы гемостаза у пациенток в зависимости от генотипа *F5L(1961)GG* или *F5L(1961)GA*, а именно:

- не отмечено динамики по количеству тромбоцитов в крови и их агрегационной активности по стандартным агонистам агрегации;
- не отмечено динамики скрининговых показателей коагуляционного гемостаза АЧТВ и ПВ;
- определена активация коагуляционного потенциала крови. Уровень фибриногена повышается к моменту родов в 1,82 раза ($p < 0,001$), D-димера в 4,70 раза ($p < 0,001$) по сравнению с предгравидарным периодом и не зависит от генотипа *F5L(1961)* – (*GG*) или (*GA*).

2. Носительство генотипа *F5L(1691)GA* определяет первичную, генетически обусловленную АПС-резистентность. При этом показатель по НО $\leq 0,65$ может рассматриваться порогом предполагающим необходимость тестирования на носительство мутации Лейден [AUC – 1,0; 95%CI 0,9-1,0; $p < 0,0001$].

3. При физиологическом течении беременности формируется вторичная АПС-резистентность, выраженность которой не зависит от генотипа *F5L(1961)* – (*GG*) или (*GA*): у нормозиготных пациенток показатель по НО уменьшается к сроку родов в 1,14 раза; при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* в 1,12 раза ($p > 0,05$).

4. Носительство генотипа *F5L(1961)GA* при физиологическом течении беременности характеризуется усилением способности к образованию тромбина по

ЕТР – в 1,3-1,5 раза ($p < 0,0001$), по «Peak thrombin» – в 1,2-1,4 раза ($p < 0,0001$); при этом показатель ЕТР при значении ≥ 1900 нмоль·мин может рассматриваться порогом предполагающим необходимость тестирования на носительство тромбофилического генотипа [AUC – 0,84; 95%CI 0,81-0,87; $p < 0,0001$].

Материалы Главы 4 опубликованы в следующих работах:

1. Мошкова, К.А. Генотип и фенотип фактор V лейден у женщин во время беременности / К.А. Мошкова, Г.В. Сердюк, **М.Г. Николаева**, Д.А. Момот, А.П. Момот // Клиническая Лабораторная диагностика. – 2015 – Т. 60, № 9. – С. 47.
2. Момот, К.А. Генотип лабораторный и клинический, проявленный фенотип мутации Фактор V Лейден у женщин / К.А. Момот, Г.В. Сердюк, **М.Г. Николаева**, В.А. Елыкомов, Н.Н. Ясафова // Человек и лекарство : материалы XXIII Рос. национальный конгр. – М., 2016. – С. 130.
3. Момот, А.П. Методические рекомендации (проект). Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, В.А. Елыкомов, А.Н. Мамаев и соавторы // Вестн. акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 1-36.

Глава 5**КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ФЕНОТИПА АПС-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
ПРИ ГЕНОТИПЕ *F5L(1691)GA***

Принимая во внимание наличие ассоциативной, статистически значимой связи между носительством генотипа *F5L(1691)GA* с риском развития ВТЭО и гестационных осложнений нами рассмотрен лабораторный фенотип изучаемой мутации и его субклиническая проявленность при клинической реализации наследственной предрасположенности в виде тромбозов и осложнений беременности.

Цель исследования: определение связи АПС-резистентности и способности генерации тромбина при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* с клинической реализацией в виде тромботических событий и гестационных осложнений, таких как ПЭ, ЗРП, ПР и ПОНРП.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ чувствительности, специфичности и прогностической ценности АПС-резистентности при развитии ВТЭО и осложнений беременности (задержка роста плода, преэклампсия, преждевременные роды и преждевременная отслойка плаценты).
2. Определить диагностическую и прогностическую ценность теста генерации тромбина при клинической реализации тромбофилического генотипа в виде осложнений беременности (задержка роста плода, преэклампсия, преждевременные роды и преждевременная отслойка плаценты).
3. Определить взаимосвязь параметров системы гемостаза, включая АПС-резистентность, с показателями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при осложненном течение беременности во втором и третьем триместрах.

Для решения поставленных задач проведено определение АПС-резистентности и оценка образования тромбина в тесте генерации тромбина

у 198 беременных носительниц генотипа *F5L(1691)GA*, при этом пациентки не получали антикоагулянты. Для определения выделенных показателей были выбраны контрольные точки, представленные ранее (Глава 2).

5.1 Клиническая реализация АПС-резистентности при генотипе *F5L(1691)GA* в виде тромбозмболических осложнений

Вынашивание беременности в изучаемой когорте осложнилось тромботическими событиями у 17 пациенток (8,5% от 198). Тромбозы диагностированы в первом триместре у 8 женщин, в третьем триместре у двух беременных и в послеродовом периоде в 7 наблюдениях. Во втором триместре беременности тромботических событий не отмечено.

Исследование АПС-резистентности у данных пациенток показало, что медиана показателя НО, отражающего степень АПС-резистентности, предшествующая эпизоду флеботромбоза в первом триместре (7-8 недель) составила – 0,49 [95%CI 0,43-0,49]; в третьем триместре (32 недели) – 0,48 [95%CI 0,46-0,49]; на 2-3 сутки после родов – 0,44 [95%CI 0,43-0,48] и была статистически значимо ниже, чем в группе женщин с благоприятным течением беременности (рисунок 5.1) при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*, которая составила соответственно 0,56 [95%CI 0,54-0,56] – в 7-8 недель; 0,51 [95%CI 0,51-0,52] – в 32 недели и 0,51 [95%CI 0,50-0,51] на 2-3 сутки после родов.

С целью определения порогового значения показателя АПС-резистентности, при котором возможно прогнозирование тромботического события выполнен ROC-анализ. Определено, что значение АПС-резистентности по показателю НО $\leq 0,49$ обладает предсказательной способностью развития ВТЭО во время гестации. Тест является по полученным данным высоко специфичным, очень хорошего качества [AUC – 0,85; 95%CI 0,75-0,95; $p < 0,0001$] (рисунок 5.2).

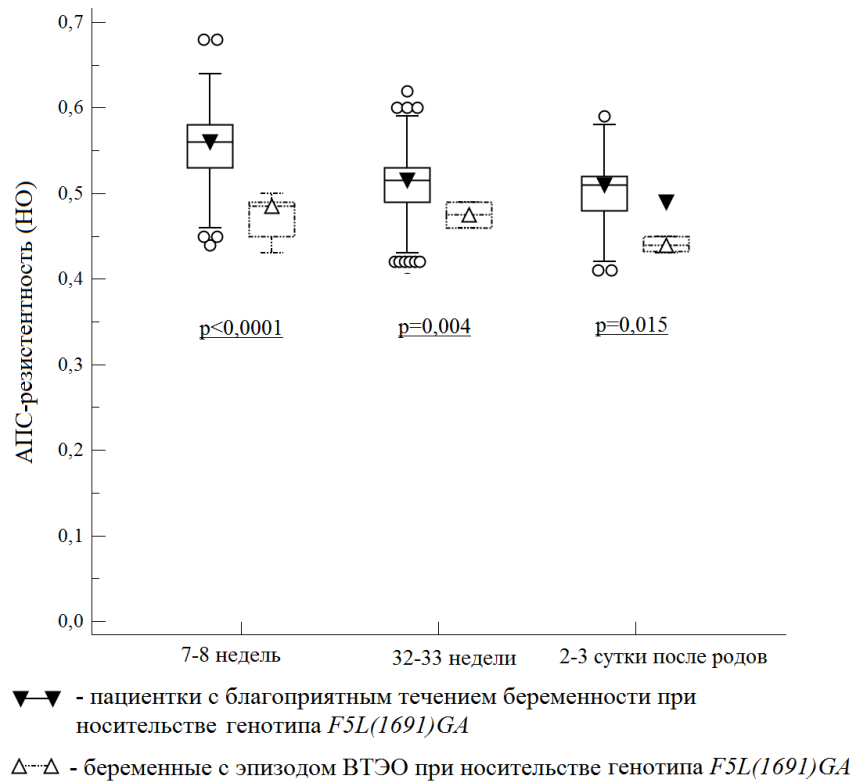


Рисунок 5.1 – Значения медианы показателя АПС-резистентности по НО в контрольных точках, предшествующих тромботическому событию при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*.

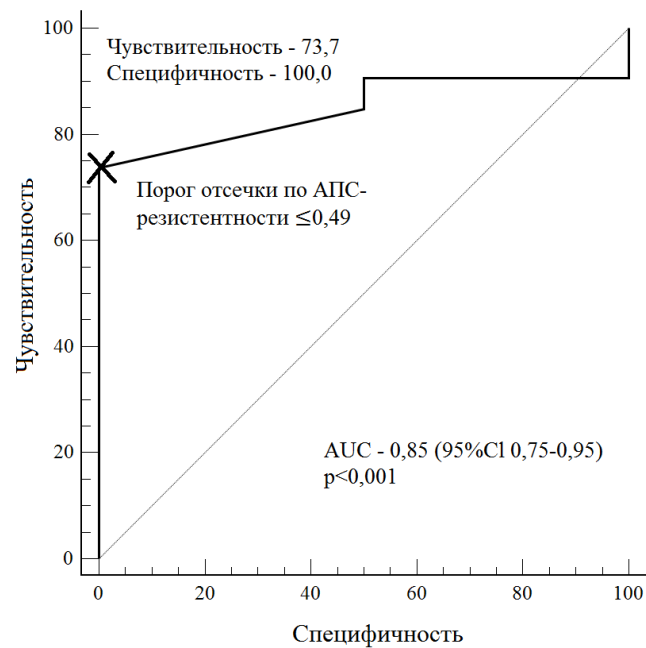


Рисунок 5.2 – ROC-кривая прогнозирования тромбозов у носителей генотипа *F5L(1691)GA* по уровню АПС-резистентности.

Далее, нами проведен анализ результатов исследования системы гемостаза по известным методам, которые по данным ряда авторов отражают вероятность развития ВТЭО [13, 109, 337] (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Параметры системы гемостаза у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в контрольных точках, в том числе перед развитием ВТЭО

Показатель	Контроль- ная точка	Благоприятное течение беременности, n = 117		Эпизод ВТЭО во время беременности, n = 17		Статистические показатели		
		Me	95%CI	Me	95%CI	p	Mann- Whitney U	Test statistic Z
Фибрино- ген	7-8 недель	3,5	3,4-3,6	3,6	3,3-4,3	0,066	240	1,83
	32-33 недели	4,7	3,7-4,8	4,7	4,1-5,1	0,585	506	0,55
	ПР	5,1	4,7-5,5	5,0	4,8-5,3	0,336	450	0,96
АЧТВ	7-8 недель	29,1	28,2-29,7	30,5	28,4-31,1	0,060	203	1,90
	32-33 недели	27,5	26,9-28,2	30	29,0-31,0	0,060	20	1,85
	ПР	28,2	27,7-30,2	30	26,5-31,5	0,170	226	1,37
D-димер	7-8 недель	92	78-114	131	100-163	0,094	175	1,67
	32-33 недели	336	288-390	421	384-531	0,060	149	1,90
	ПР	400	385-498	425	333-916	0,864	232	0,17

Исследование показало, что во время беременности и после родов у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* показатели уровня фибриногена, D-димера и АЧТВ в представленных выборках не отличались между собой. Можно также видеть, что медианы изучаемых параметров находятся в диапазоне референсных значений, представленных в **Главе 4**, свойственных для благоприятного течения беременности (при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*).

Для наглядности и сравнения изучаемых лабораторных показателей с целью возможной предсказательной способности ВТЭО ниже представлен мультифакториальный ROC-анализ (рисунок 5.3).

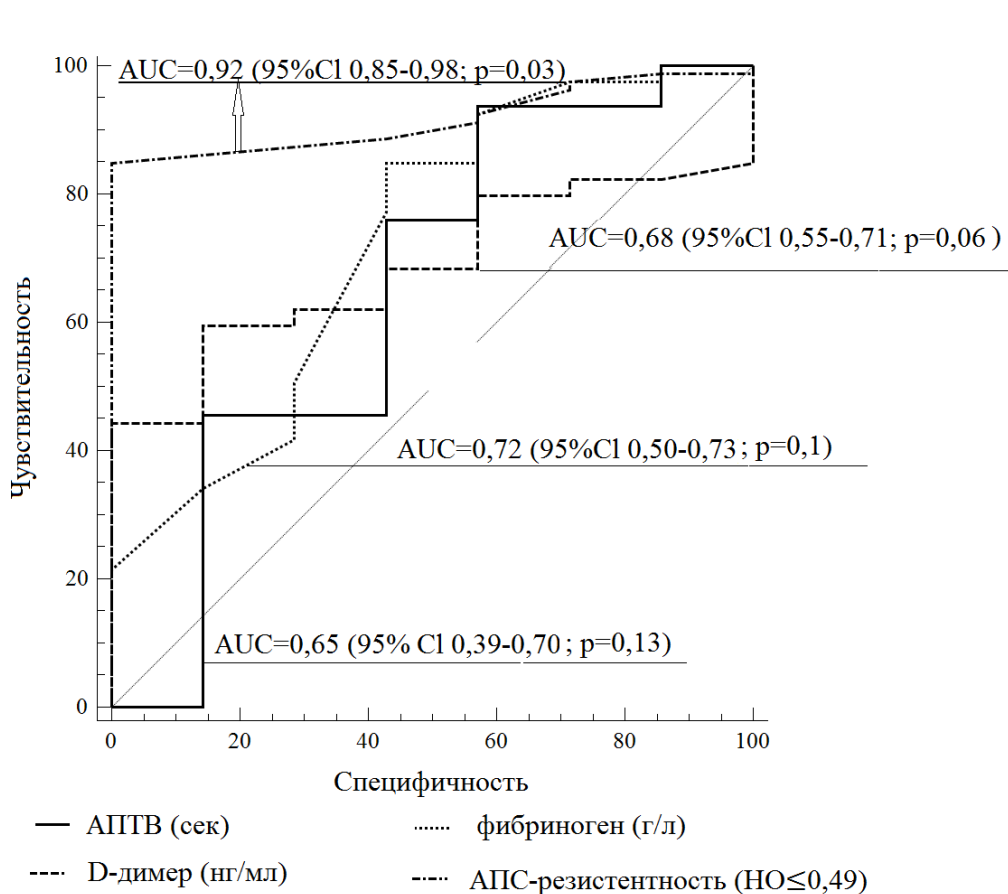


Рисунок 5.3 – ROC-кривые прогнозирования тромбозов у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* по уровню АПС-резистентности, фибриногена, D-димера и времени АЧТВ.

Таким образом, согласно полученным данным, из выделенных возможных лабораторных предикторов развития ВТЭО у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* во время беременности достоверным является только показатель АПС-резистентности (по $НО \leq 0,49$).

Принимая во внимание вышеизложенное, с целью определения места АПС-резистентности в модели прогнозирования ВТЭО во время беременности у носительниц мутации *F5L(1691)GA* представленной ранее (Глава 3), проведен

множественный логистический регрессионный анализ. При этом показатель АПС-резистентность представлен как бинарная величина: $НО \leq 0,49 = 1$ и $НО \geq 0,5 = 0$.

На первом этапе мы добавили показатель АПС-резистентности ($НО \leq 0,49$) в модель «базового» риска развития ВТЭО во время беременности (таблица 3.13, Глава 3) (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов, включая АПС-резистентность ($НО \leq 0,49$), в реализации ВТЭО у бессимптомных носительниц мутации *F5L(1691)GA* во время беременности

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-5,3221	–	–	–	–
ВБНК	0,7224	0,5143	0,1601	2,0596	0,7515-5,6444
Гипертензивная болезнь сердца	0,6026	0,5229	0,2491	1,8270	0,6555-5,0921
АПС-резистентность $\leq 0,49$ (НО)	3,3176	1,0456	0,0015	27,5945	3,554-214,231
Процент конкордации 93,60%					
Chi-squared – 33,415; $p < 0,0001$; AUC = 0,85; 95%CI 0,80-0,90					

Логит анализ показал, что определяющим фактором риска реализации тромботического события у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* является выраженность АПС-резистентности, которая при значении по $НО \leq 0,49$ увеличивает риск развития тромбоза в 27,5 раза.

Несмотря на то, что тромбоз ассоциированная коморбидность, представленная ВБНК и гипертензивной болезнью сердца, утратила свою статистическую значимость, тромботическое событие реализуется именно на фоне данных состояний. Представленная модель прогнозирует развитие тромбозов в 93,6% случаев, а риск развития ВТЭО при ассоциации выделенных предикторов определен как высокий (AUC = 0,85; 95%CI 0,80-0,90, $p < 0,0001$).

При включении показателя АПС-резистентности (по НО $\leq 0,49$) в модель риска развития ВТЭО во время беременности у пациенток с эпизодом тромбоза в анамнезе, мы получили аналогичные результаты (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов, включая АПС-резистентности (по НО $\leq 0,49$), в реализации ВТЭО у беременных носительниц генотипа *F5L(1691)GA* с эпизодами тромбозов в анамнезе

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-6,0866	–	–	–	–
Гипертензивная болезнь сердца	0,6115	0,5722	0,2852	1,8433	0,6004-5,6588
ВБНК	0,6499	0,5656	0,2506	1,9153	0,6321-5,8040
Эпизод ВТЭО в анамнезе	2,2649	0,5755	0,0001	9,6307	3,1170-29,7568
АПС- резистентность $\leq 0,49$ (НО)	3,4514	1,0663	0,0012	31,5468	3,9010-255,085
Процент конкордации 96,80%					
Chi-squared – 49,516; p < 0,0001; AUC = 0,93; 95%CI 0,89-0,98					

Найдено, что определяющим фактором риска развития ретромбоза во время беременности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* является выраженность АПС-резистентности, которая при значении по НО $\leq 0,49$ увеличивает риск развития тромбоза в 31,5 раза (p = 0,0012). При этом субклинически проявленный фенотип реализуется на фоне тромбоз ассоциированной коморбидности. Представленная модель прогнозирует развитие тромбозов в 96,8% случаев, а риск развития ВТЭО при ассоциации выделенных предикторов определен как очень высокий (AUC = 0,93; 95%CI 0,89-0,98; p < 0,0001).

Таким образом, проведенный анализ показал, что развитие ВТЭО во время беременности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* реализуется при проявленном

лабораторном фенотипе данной мутации (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$), формирующимся на фоне тромбоз ассоциированной коморбидности.

5.2. Клиническая реализация АПС-резистентности при генотипе *F5L(1691)GA* в виде преэклампсии и задержки роста плода

Характер течения и исходы беременности обследованных женщин представлены в таблице 5.4. Необходимо отметить, что частота выявленных осложнений и исходов гестации не отражает их инцидентность у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*, а лишь характеризует течение и исходы беременности в ограниченной выборке.

Таблица 5.4 – Удельный вес осложнений и исходов беременности в выборочной когорте при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*

Течение и исходы беременности	Абсолютное число	Удельный вес, %
Беременностей, всего	198	–
Благоприятное течение, срочные роды	117	59,1
Преэклампсия	23	11,6
– в том числе тяжелая	7	3,5
Задержка роста плода	36	18,2
Сочетание ПЭ и ЗРП	22	11,1
Преждевременные роды	31	15,7
Преждевременная отслойка плаценты	16	8,0
Аntenатальная гибель плода	3	1,5

Следует подчеркнуть, что преждевременные роды в 96,8% (30 из 31) случаев были индуцированные, обусловленные тяжелой ПЭ и/или ПОНРП. Только одни ПР

инициированы дородовым излитием околоплодных вод в сроке беременности 36 недель на фоне умеренной ПЭ. У всех антенатально погибших плодов диагностирована задержка роста плода. Учитывая, что преждевременные роды и антенатальные потери в представленном исследовании являются следствием декомпенсации функции плаценты, дальнейший анализ субклинически проявленного фенотипа в виде АПС-резистентности был проведен в двух направлениях:

- клиническая реализация АПС-резистентности в виде ПЭ и ЗРП;
- клиническая реализация АПС-резистентности при досрочном родоразрешении.

Как было представлено ранее (**Глава 4**) при наличии генотипа *F5L(1691)GA* и АПС-резистентности по НО в диапазоне 0,58 → 0,50 беременность в подавляющем большинстве случаев протекала благоприятно и завершилась срочными родами. Развитие умеренной и тяжелой преэклампсии характеризовалось более значимой АПС-резистентностью (по НО в диапазоне 0,48 → 0,43) (таблица 5.5), а при формировании ЗРП по НО 0,49 → 0,45 (таблица 5.6). Отметим также, что усиление АПС-резистентности при данных исходах отмечалось уже с первого триместра беременности.

Таблица 5.5 – Показатели медианы АПС-резистентности (по НО) у пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA* при благоприятном течении и при развитии ПЭ в разные сроки беременности и после родов

Точки исследования	Благоприятное течение беременности, n = 117		Преэклампсия, n = 45		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
ПГ	0,57	0,54-0,59	0,54	0,51-0,55	540	1,89	0,06
7-8 недель	0,56	0,54-0,56	0,47	0,44-0,47	925	8,09	<0,0001

Продолжение таблицы 5.5

Точки исследования	Благоприятное течение беременности, n = 117		Преэклампсия, n = 45		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
12-13 недель	0,54	0,53-0,55	0,45	0,44-0,48	254	7,59	<0,0001
18-19 недель	0,54	0,53-0,55	0,45	0,43-0,47	329	7,83	<0,0001
22-23 недели	0,53	0,52-0,53	0,43	0,41-0,45	268	6,79	<0,0001
27-28 недель	0,51	0,51-0,53	0,43	0,42-0,44	95	8,36	<0,0001
32-33 недели	0,51	0,51-0,52	0,44	0,42-0,45	437	7,94	<0,0001
36-37 недель	0,51	0,51-0,52	0,49	0,48-0,50	748	5,97	0,0031
ПР	0,51	0,49-0,51	0,51	0,49-0,52	473	0,66	0,5096

Таблица 5.6 – Показатели медианы АПС-резистентности (по НО) у пациенток – носительниц генотипа *F5L(1961)GA* при благоприятном течение и при развитие ЗРП в разные сроки беременности и после родов

Точки исследования	Благоприятное течение беременности, n = 117		Задержка роста плода, n = 58		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
ПГ	0,57	0,55-0,59	0,53	0,51-0,55	221	1,81	0,06
7-8 недель	0,56	0,54-0,56	0,48	0,47-0,48	1267	8,77	<0,0001
12-13 недель	0,54	0,53-0,55	0,47	0,46-0,48	494	8,55	<0,0001
18-19 недель	0,54	0,53-0,55	0,45	0,43-0,46	506	8,49	<0,0001
22-23 недели	0,53	0,52-0,53	0,45	0,44-0,45	556	8,05	<0,0001
27-28 недель	0,51	0,51-0,53	0,45	0,42-0,46	248	8,67	<0,0001
32-33 недели	0,51	0,51-0,52	0,46	0,45-0,47	958	7,05	<0,0001
36- 37 недель	0,51	0,51-0,52	0,50	0,48-0,50	1220	5,26	0,0611
ПР	0,51	0,49-0,51	0,50	0,49-0,51	909	5,26	0,5857

Более детальный анализ показал, пик усиления АПС-резистентности при развитии ЗРП приходился на 18-19 недель гестации, при этом показатель по НО снижался на 6,2% ($p = 0,0239$) относительно предгравидарного периода; при развитии ПЭ на 22-23 недели, при уменьшение показателя по НО на 8,5% ($p < 0,0001$) – что совпадает с периодом окончания ремоделирования миомеральных сегментов радиальных артерий [422, 425, 426]. Благоприятное течение беременности характеризовалось максимальным усилением резистентности *FVa* к активированному протеину С к 28-29 неделям гестации и характеризовалось снижением показателя АПС-резистентности по НО на 8,9% ($p < 0,0001$) (рисунок 5.4).

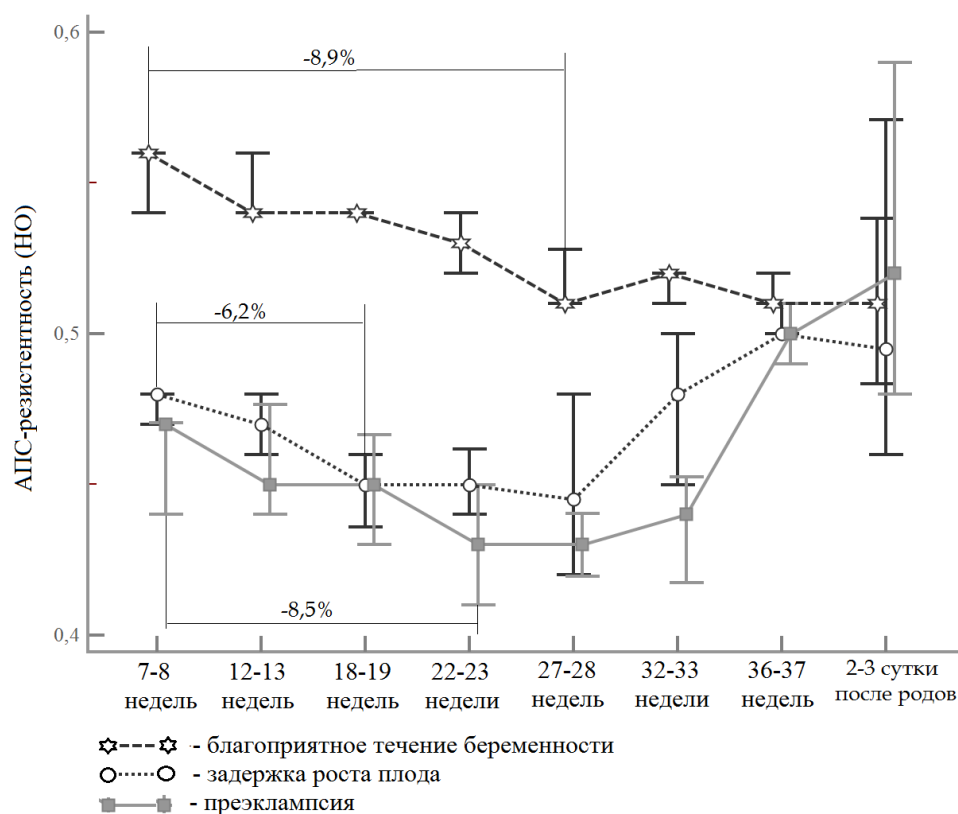


Рисунок 5.4 – Значения медианы АПС-резистентности (по показателю НО) в случае носительства генотипа *F5L(1691)GA* при наличии и отсутствии осложнений беременности.

Для прогнозирования плацента опосредованных состояний по уровню АПС-резистентности проведен ROC-анализ. С его помощью определено пороговое

значение данного предиктора и срок гестации, при котором АПС-резистентность будет обладать наилучшей предсказательной способностью в части развития ПЭ (таблица 5.7) и ЗРП (таблица 5.8). Также рассчитана точность метода (эффективность теста), которая показывает, сколько всего правильных результатов спрогнозировано в ходе применения данного метода исследования.

Таблица 5.7 – Результаты ROC-анализа для прогнозирования развития ПЭ в разные сроки беременности с использованием в качестве маркера показателя НО АПС-резистентности у носителей генотипа *F5L(1691)GA*

Статистические показатели	7-8 недель n = 45	12-13 недель n = 45	18 -19 недель n = 45	22-23 недель n = 45	27-28 недель n = 43	32-33 недель n = 32	36-37 недель n = 30
Порог отсечения для показателя НО АПС-резистентности	≤0,49	≤0,49	≤0,49	≤0,48	≤0,48	≤0,48	≤0,49
Чувствительность	84,4	90,9	89,7	96,4	95,45	90,48	60,00
Специфичность	74,4	63,0	64,4	61,9	66,31	64,5	66,67
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,832	0,810	0,780	0,777	0,752	0,733	0,666
95% ДИ для AUC	0,765-0,868	0,745-0,865	0,710-0,850	0,742-0,830	0,718-0,811	0,679-0,785	0,530-0,802
Уровень значимости, p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0170
Точность теста, %	86,2	78,3	81,4	76,7	74,1	70,1	68,7

Таблица 5.8 – Результаты ROC-анализа для прогнозирования развития ЗРП в разные сроки беременности с использованием в качестве маркера показателя НО АПС-резистентности у носителей генотипа *F5L(1691)GA*

Статистические показатели	7-8 недель n = 45	12-13 недель n = 45	18 -19 недель n = 45	22-23 недель n = 45	27-28 недель n = 43	32-33 недель n = 32	36-37 недель n = 30
Порог отсечения для показателя НО АПС-резистентности	≤0,49	≤0,49	≤0,49	≤0,49	≤0,48	≤0,48	≤0,49

Продолжение таблицы 5.8

Статистические показатели	7-8 недель n = 45	12-13 недель n = 45	18 -19 недель n = 45	22-23 недель n = 45	27-28 недель n = 43	32-33 недель n = 32	36-37 недель n = 30
Чувствительность	86,2	86,2	86,7	95,9	92,4	82,3	70,59
Специфичность	70,7	68,1	69,2	69,3	58,3	65,5	60,00
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,817	0,805	0,805	0,794	0,769	0,706	0,667
95%ДИ для AUC	0,767- 0,865	0,746- 0,844	0,743- 0,857	0,730- 0,854	0,704- 0,839	0,632- 0,779	0,581- 0,752
Уровень значимости, р	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0180
Точность теста, %	85,4	78,6	81,7	79,2	72,3	68,2	63,1

Применение ROC-анализа позволило определить оптимальный порог отсечения для АПС-резистентности с наилучшей предсказательной способностью, который составил по НО $\leq 0,49$ при всех сроках беременности. Показатель площади под ROC-кривой (AUC) в сроках беременности 8, 12 и 18 недель для ПЭ и ЗРП свидетельствовал о хорошей прогностической силе и клинической значимости данного метода. Наилучшие показатели AUC 0,832 [95%CI 0,765-0,868, $p < 0,0001$] и 0,817 [95 %CI 0,767-0,865, $p < 0,0001$] для ПЭ и ЗРП соответственно, а также точность метода (ПЭ – 86,2% и ЗРП – 85,4%) определены при проведении исследования на сроке 7-8 недель. Графическое изображение ROC-кривых с максимальной эффективностью теста представлено на рисунке 5.5.

Принимая во внимание полученные результаты с целью определения места АПС-резистентности в модели прогнозирования преэклампсии у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* представленной ранее (Глава 3), проведен множественный логистический регрессионный анализ. Показатель АПС-резистентность определен как бинарная величина: НО $\leq 0,49 = 1$ и НО $\geq 0,5 = 0$ (таблица 5.9).

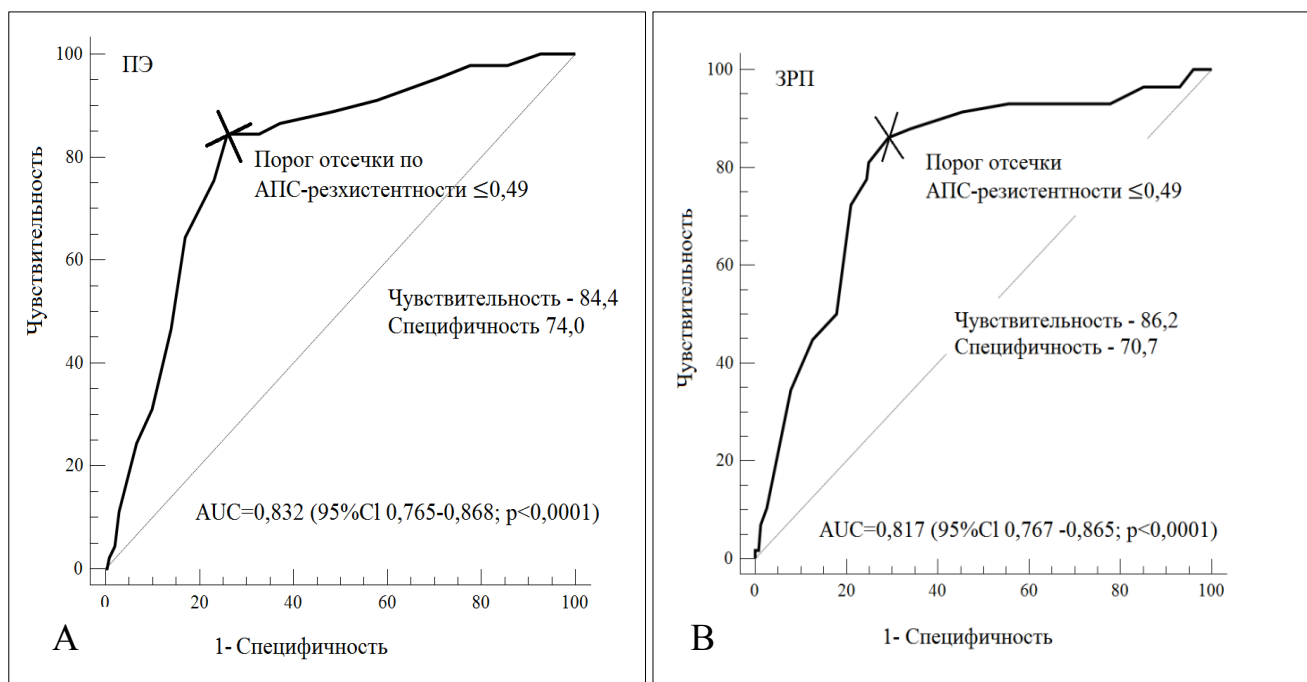


Рисунок 5.5 – ROC–кривая модели прогнозирования развития плацента обусловленных осложнений гестации по уровню АПС-резистентности при носительстве мутации *F5L(1691)GA*.

Таблица 5.9 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов развития преэклампсии с учетом показателя АПС-резистентности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-4,1316	—	—	—	—
Гипертензивная болезнь сердца	0,9606	0,4226	0,0230	2,6135	1,1416-5,9834
Хронический эндометрит	1,0666	0,4112	0,0095	2,9056	1,2976-6,5060
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥ 25)	1,5666	0,4357	0,0003	4,7905	2,0391-11,2542

Продолжение таблицы 5.9

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
АПС-резистентность (по $НО \leq 0,49$)	1,8923	0,4788	0,0001	6,6347	2,5954-16,9604
Процент конкордации 90,5%					
Chi-squared – 89,912; $p < 0,0001$					
AUC = 0,90; 95%CI 0,87-0,93					

При добавлении в модель предикторной переменной «АПС-резистентности по $НО \leq 0,49$ » качество модели улучшилось. Риск развития ПЭ классифицируется как очень высокий (AUC = 0,90; 95%CI 0,87-0,93), а реализация ПЭ прогнозируется в 90,5% наблюдений ($p < 0,0001$). В данной модели предиктор «ВБНК» утратил свое значение. При этом коморбидность, представленная гипертензивной болезнью сердца, избыточным питанием ($ИМТ \geq 25$) и хроническим эндометритом сохранила свою значимость.

С целью определения места АПС-резистентности в модели прогнозирования ЗРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* представленной ранее (Глава 3), также проведен множественный логистический регрессионный анализ (таблица 5.10).

Добавление в модель предикторной переменной «АПС-резистентности по $НО \leq 0,49$ » значительно улучшило качество модели. Риск развития ЗРП классифицируется как высокий (AUC = 0,83; 95%CI 0,80-0,85), а реализация ЗРП прогнозируется в 80,6% наблюдений ($p < 0,0001$). В данной модели предиктор «избыточное питание ($ИМТ \geq 25$)» утратил свое значение, его риск в совокупной модели определен как OR = 1,2 ($p = 0,6846$). Основной нозологией на фоне которой реализуется как лабораторный фенотип (АПС-резистентность), так и клинический (ЗРП) определена гипертензивная болезнь сердца.

Таблица 5.10 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов развития ЗРП с учетом показателя АПС-резистентности у пациенток – носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Переменная	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p – значение	Скорректированное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95%CI)
Свободный член	-2,7705	–	–	–	–
Гипертензивная болезнь сердца	1,1978	0,3579	0,0008	3,3130	1,6425-6,6828
АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$	1,9477	0,3656	<0,0001	7,0129	3,4251-14,3592
Процент конкордации 80,6%					
Chi-squared – 64,0; p < 0,0001					
AUC = 0,83; 95%CI 0,80-0,85					

Согласно проведенным исследованиям мы рассчитали риски развития осложнений беременности (ПЭ и ЗРП) у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от выраженности АПС-резистентности, определенной в сроке беременности 7-8 недель (таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Риск развития осложнений беременности в зависимости от выраженности АПС-резистентности (по НО) в сроке беременности 7-8 недель у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

АПС-резистентность (по НО) в 7-8 недель	ЗРП		ПЭ	
	OR	95%CI	OR	95%CI
0,50-0,60	0,30	0,18-0,48	0,21	0,11-0,42
0,46-0,49	2,60	1,72-3,93	3,31	2,23-4,92
0,42-0,45	4,69	2,58-8,54	4,18	2,73-5,83

Согласно полученным данным можно сказать, что показатель АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$ является критическим, разграничительным критерием «норма-патология» на доклиническом этапе.

Таким образом, проведенный анализ показал, что развитие ПЭ и ЗРП у носительниц мутации *F5L(1691)GA* сопряжено с выраженной АПС-резистентностью (по НО $\leq 0,49$), характерной для любого срока беременности и реализующейся на фоне коморбидности, определенной гипертензивной болезнью сердца и избыточным питанием (ИМТ ≥ 25).

При стратификации пациенток в группы риска развития осложнений беременности показатель АПС-резистентности $\leq 0,49$ (по НО) при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* может рассматриваться как прогностический маркер развития ПЭ [площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,832; $p < 0,0001$] и ЗРП [площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,817; $p < 0,0001$], с наибольшей точностью при сроке 7-8 недель беременности.

Ранее установлено (**Глава 4**), что носительство генотипа *F5L(1691)GA* в разные сроки беременности обуславливает повышение в тесте генерации тромбина показателя ЕТР – в 1,5 раза ($p < 0,001$) (таблица 4.9) и показателя «Peak thrombin» – в 1,4 раза ($p < 0,001$) (таблица 4.10), что свидетельствует о повышенной способности к тромбинообразованию.

В то же время исследование показателя ЕТР в тесте генерации тромбина при развитии плацента обусловленных состояний (ПЭ и ЗРП) не выявило достоверных отличий относительно пациенток с благоприятным течением беременности (рисунок 5.6).

Показатель «Peak thrombin» оказался более чувствительным. При развитии ПЭ и ЗРП отмечалось статистически значимое усиление генерации тромбина с 28 недель гестации. Показатель медианы «Peak thrombin» в сроке беременности 28 недель составил 425 (95%CI 410-438) нмоль/л, в 32 недели – 430 (95%CI 404-450) нмоль/л и в 37 недель – 466 (95%CI 434-543) нмоль/л против 383 (95%CI 358-406), 359 (95%CI 342-377) и 391 (95%CI 361-413) нмоль/л в соответствующие сроки благоприятно протекающей беременности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* (рисунок 5.7).

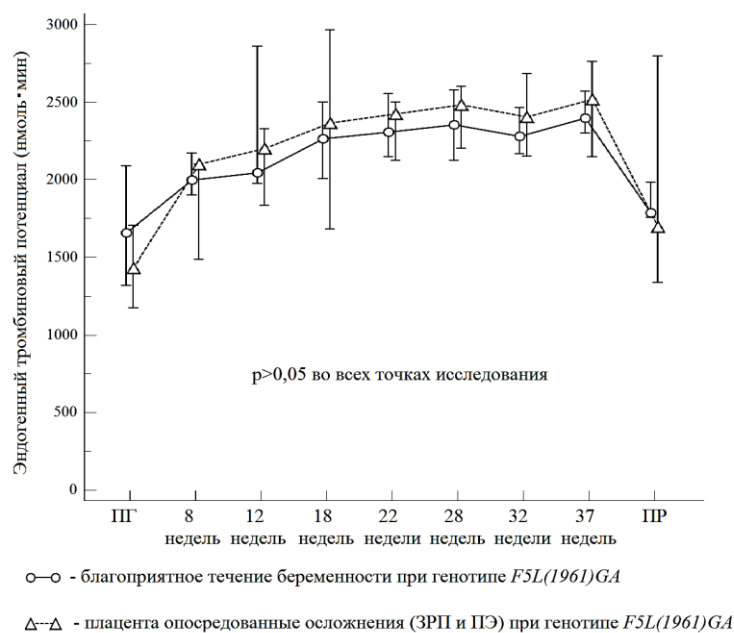


Рисунок 5.6 – Показатели медианы ЕТР (по тесту генерации тромбина) у носительниц генотипа *F5L(1961)GA* при благоприятном течении беременности и при плацента обусловленных осложнениях (ПЭ и ЗРП) в разные сроки беременности и после родов.

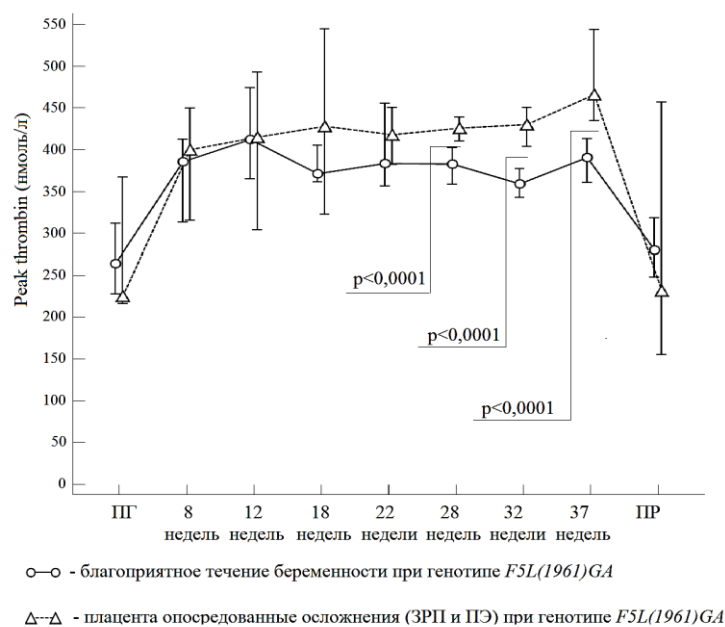


Рисунок 5.7 – Показатели медианы «Peak thrombin» (по тесту генерации тромбина) у носительниц генотипа *F5L(1961)GA* при благоприятном течении беременности и при плацента опосредованных осложнениях (ПЭ и ЗРП) в разные сроки беременности и после родов.

Таким образом, можно отметить, что для пациенток – носительниц генотипа *F5L(1961)GA* при развитии осложнений беременности, таких как ПЭ и ЗРП характерно усиление тромбогенности крови, подтвержденное усилением генерации тромбина по показателю «Peak thrombin».

5.3. Клиническая реализация АПС-резистентности при генотипе *F5L(1691)GA* при досрочном родоразрешении

Как известно, критическое нарушение перфузии маточно-плацентарной области приводит к декомпенсации функции плаценты и, как правило, служит причиной досрочного родоразрешения [7, 30, 86, 154].

В представленной части исследования проанализированы 30 случаев досрочного родоразрешения у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* (рисунок 5.8).

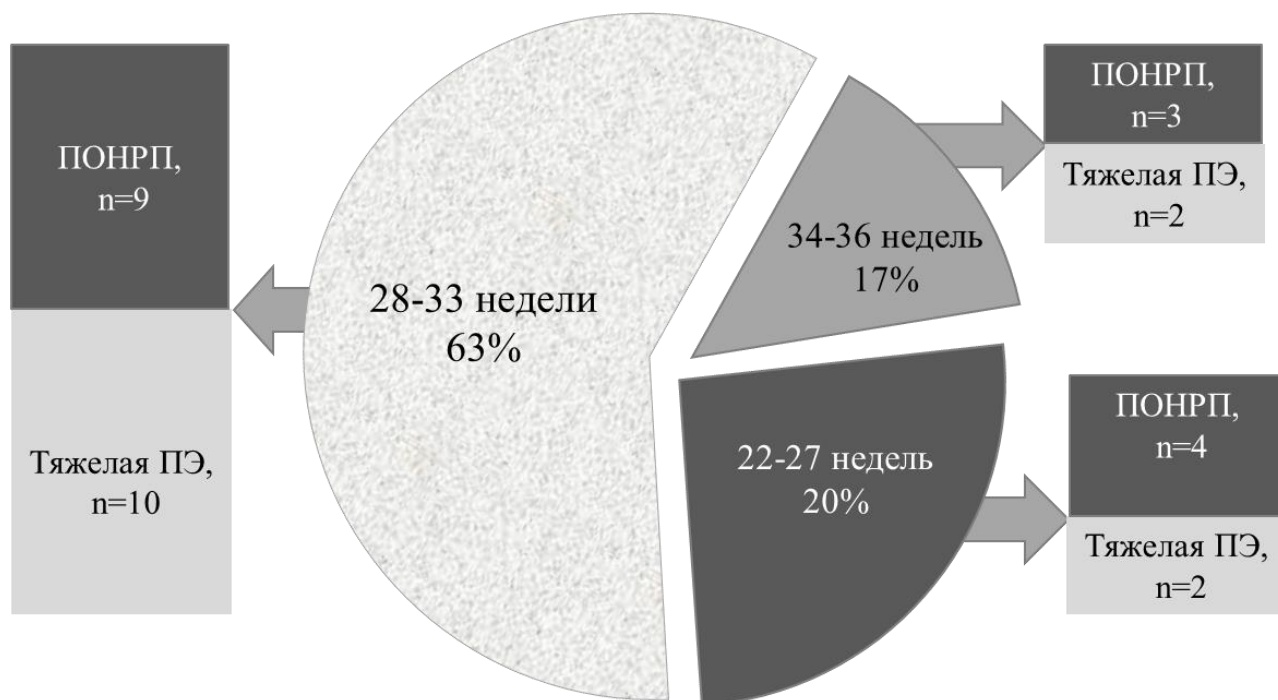


Рисунок 5.8 – Структура преждевременных родов по сроку и основной причине родоразрешения у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

В 14 случаях (46,7% от 30) досрочное родоразрешение было обусловлено тяжелой ПЭ. Преждевременная отслойка плаценты послужила причиной экстренного родоразрешения в сроке 22-36 недель у 16 (53,3% от 30) женщин.

В точках, предшествующих досрочному родоразрешению в связи с тяжелой ПЭ оценена медиана показателя АПС-резистентности (по НО). Во всех сроках беременности значения НО при развитии тяжелой и умеренной ПЭ определялись значимо ниже ($p < 0,0001$), чем при благоприятном течении беременности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*. Выраженность АПС-резистентности в сроках 22-23 и 32-33 недели в случаях умеренной и тяжелой ПЭ была сопоставима: НО 0,42 против 0,41 ($p = 0,4402$) и НО 0,42 против 0,41 ($p = 0,2832$) соответственно. Только в сроке беременности 27-28 недель медиана показателя АПС-резистентности (по НО) в случае тяжелой ПЭ значимо отличалась от такой при умеренной ПЭ: НО 0,43 против 0,41 ($p = 0,0399$) (рисунок 5.9).

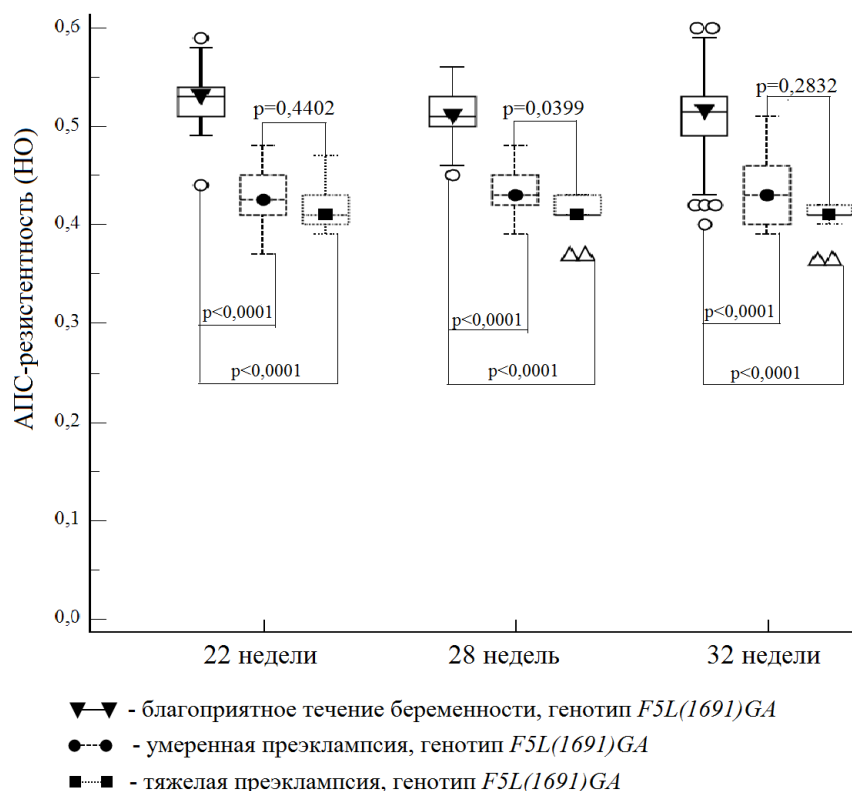


Рисунок 5.9 – Значения АПС-резистентности (по НО)

при благоприятном течение беременности

и при развитие умеренной и тяжелой ПЭ у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

В Главе 3 было показано, что носительство генотипа *F5L(1691)GA* увеличивает относительный риск развития ПОНРП в 5,6 раза [95%CI 3,6-8,7; $p < 0,0001$]. При изучение лабораторного фенотипа у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* определено, что показатель медианы АПС-резистентности (по НО) перед развитием ПОНРП, составил в 22 недели – 0,42 (95%CI 0,41-0,42), в 28 недель – 0,41 (95%CI 0,40-0,41) и в 32 недели – 0,42 (95%CI 0,41-0,43). Необходимо также отметить, что только при сроке гестации 28 недель показатель медианы (по НО) был статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным у пациенток как с благоприятным течением беременности, так и при развитии умеренной ПЭ и ЗРП (рисунок 5.10).

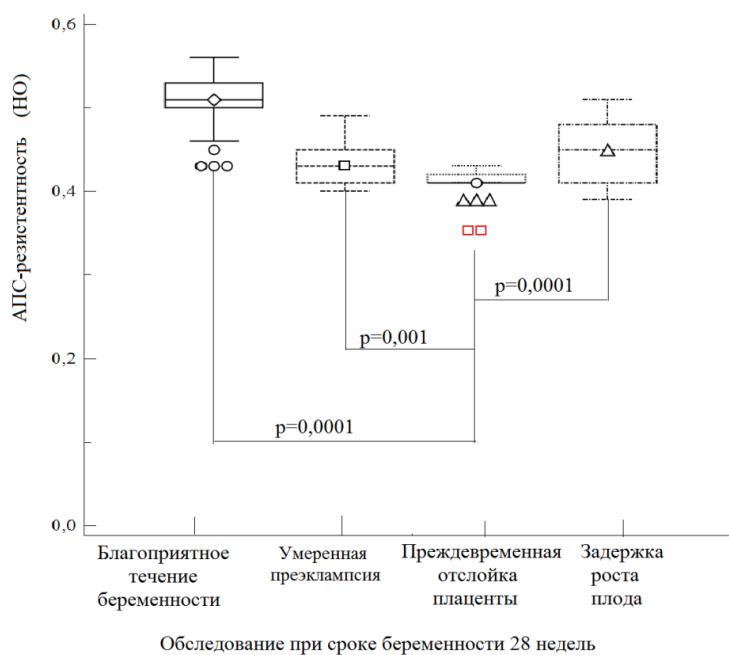


Рисунок 5.10 – Показатели медианы АПС-резистентности (по НО) в сроке беременности 28 недель – при благоприятном течении беременности, а также развитие умеренной ПЭ, ЗРП и ПОНРП у носительниц мутации *F5L(1691)GA*.

Согласно полученным данным рассчитаны риски развития тяжелой ПЭ и ПОНРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от выраженности АПС-резистентности, определенной в 27-28 и 32-33 недели (таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Риски развития тяжелой ПЭ и ПОНРП в зависимости от выраженности АПС-резистентности (по НО) у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

АПС-резистентность (по НО)	Обследование 27-28 недель				Обследование в 32-33 недели			
	Тяжелая ПЭ		ПОНРП		Тяжелая ПЭ		ПОНРП	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
0,50-0,60	0,00	0,00-0,57	0,00	0,00 -0,75	0,00	0,00-0,97	0,00	0,00-0,13
0,44-0,49	0,46	0,12-1,69	0,67	0,18- 2,57	2,62	0,95-5,51	0,69	0,23 -1,45
0,42-0,43	1,70	0,57-5,05	0,99	0,25-3,88	2,60	1,28-6,27	1,91	0,49-7,33
0,4-0,41	19,41	7,54-50,01	16,99	6,48-44,55	24,38	4,49 -132,3	8,13	3,30 -20,01

Таким образом, можно сделать вывод, что степень тяжести осложнений беременности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* зависит, в том числе и от выраженности АПС-резистентности в различные сроки беременности.

В частности, при определении показателя НО в 7-8 недель гестации:

- НО >0,5 – характерно для благоприятного течения беременности;
- НО в диапазоне 0,49 → 0,46 – риск формирования ЗРП увеличивается в 2,6 раза; преэклампсии в 3,3 раза;
- НО в диапазоне 0,45 → 0,42 – риск формирования ЗРП увеличивается в 4,7 раза, развития преэклампсии в 4,2 раза.

Определение показателя АПС-резистентности при сроке 28 недель:

- НО меньше 0,41 – риск формирования тяжелой ПЭ увеличивается в 19,4 раза; ПОНРП в 17,0 раза.

Исследование лабораторного фенотипа у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в сроки, предшествующие досрочному родоразрешению как по причине тяжелой ПЭ, так и в связи с ПОНРП, показало не только максимально выраженную АПС – резистентность, но и высокую тромбогенность крови (в соответствии с данными теста генерации тромбина).

Несмотря на то, что мы не нашли изменений показателя ЕТР при развитии умеренной ПЭ и ЗРП (рисунок 5.6), его значения были статистически значимо выше в случае тяжелой ПЭ и ПОНРП (рисунок 5.11).

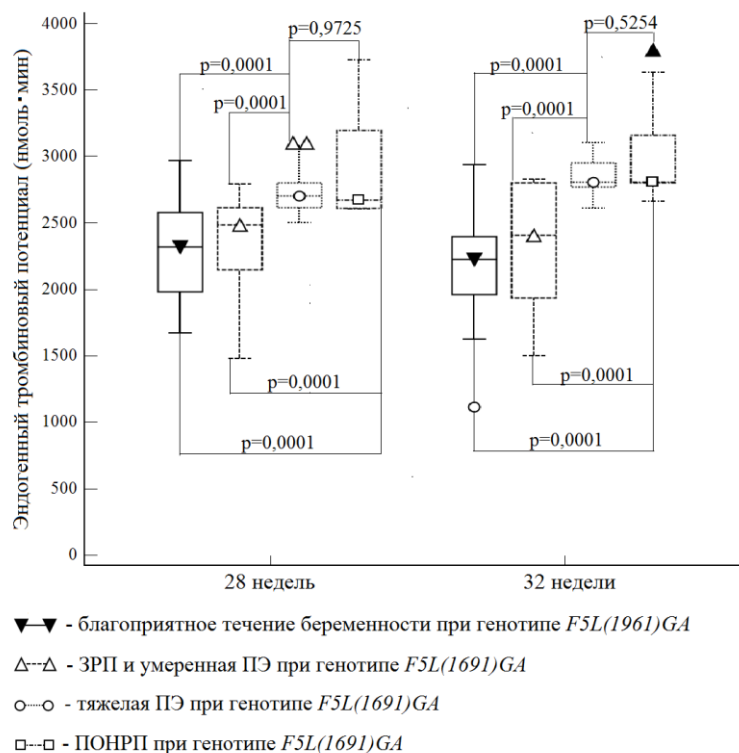


Рисунок 5.11 – Показатели медианы ЕТР в сроках беременности 28 и 32 недели в различных клинических ситуациях у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

Показатель «Peak thrombin» в случаях развития тяжелой ПЭ и ПОНРП показал наоборот меньшую чувствительность. В сроке беременности 28 недель его медиана при развитии тяжелой ПЭ (429 нмоль/л) и ПОНРП (444 нмоль/л) была сопоставима с таковой в группе пациенток с умеренной ПЭ и ЗРП (425 нмоль/л) ($p = 0,6689$ и $p = 0,1166$, соответственно).

Отличительные результаты по показателю «Peak thrombin» определены в сроке беременности 32 недели. Показатель был идентичен в группах с умеренной ПЭ и ЗРП (430 нмоль/л) и при тяжелой ПЭ (460 нмоль/л) ($p = 0,2110$). В тоже же время при развитии ПОНРП его значения (487 нмоль/л) значимо превышали указанные параметры у пациенток с умеренной ПЭ и ЗРП ($p = 0,0456$) (рисунок 5.12).

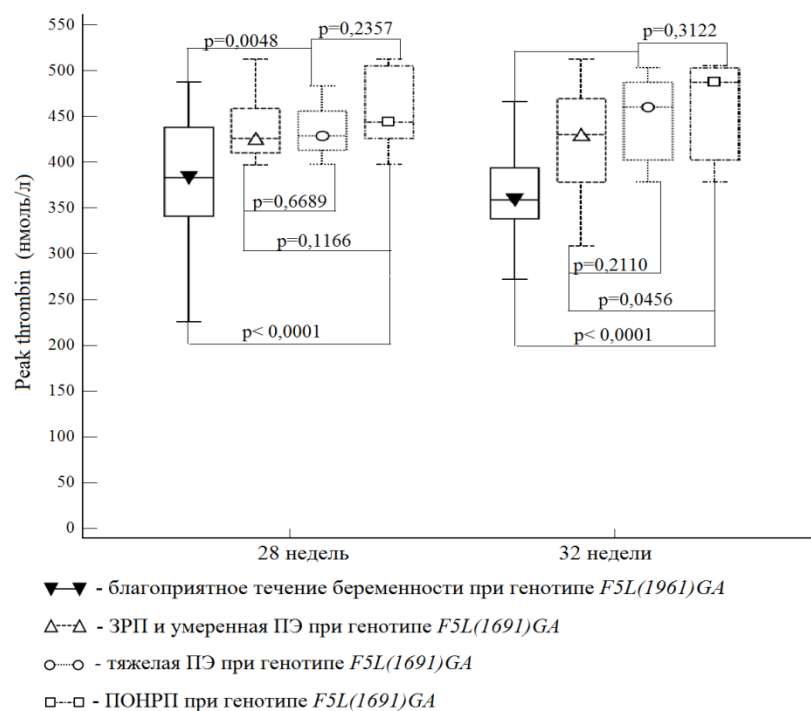


Рисунок 5.12 – Показатели медианы «Peak thrombin»

(по тесту генерации тромбина) в сроках беременности 28 и 32 недели при наличии и отсутствии гестационных осложнений у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

Нами рассчитаны риски развития тяжелой ПЭ и ПОНРП у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от уровня показателей теста генерации тромбина (ЕТР и «Peak thrombin»), определенных в 27-28 и 32-33 недели (таблицы 5.13, 5.14).

Таблица 5.13 - Риски развития тяжелой ПЭ и ПОНРП в зависимости от показателя ЕТР у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

ЕТР (нмоль×мин)	Обследование 27-28 недель				Обследование в 32-33 недели			
	Тяжелая ПЭ		ПОНРП		Тяжелая ПЭ		ПОНРП	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
1000-2000	0,00	0,00-2,17	0,00	0,00-1,92	0,00	0,00-2,29	0,00	0,00-2,29
2000-2599	0,17	0,03-1,14	0,00	0,00-0,94	0,00	0,000-1,44	0,00	0,00-1,44
2600-2799	2,23	1,34-3,70	3,75	2,27-6,19	2,08	1,66-6,62	1,39	1,04-5,67

Продолжение таблица 5.13

ЕТР (нмоль*мин)	Обследование 27-28 недель				Обследование в 32-33 недели			
	Тяжелая ПЭ		ПОНРП		Тяжелая ПЭ		ПОНРП	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
2800-3000	2,14	1,2-19,19	5,12	3,51 -17,85	3,13	1,45-6,73	3,65	1,80-7,38
>3000	15,60	2,04 и ∞	18,10	2,49 и ∞	14,90	2,00 и ∞	11,20	1,20 и ∞

Таблица 5.14 – Риск развития тяжелой ПЭ и ПОНРП в зависимости от показателя «Peak thrombin» у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

«Peak thrombin» (нмоль/л)	Обследование 27-28 недель				Обследование в 32-33 недели			
	Тяжелая ПЭ		ПОНРП		Тяжелая ПЭ		ПОНРП	
	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%CI
100-349	0,00	0,00-2,92	0,00	0,00-2,57	0,00	0,00-1,98	0,00	0,00-1,98
350-399	0,30	0,04-2,04	0,52	0,13-2,00	0,90	0,32-2,53	0,90	0,32-2,53
400-420	1,05	0,35-3,12	0,31	0,04-2,13	0,83	0,12-6,01	0,83	0,12-6,01
421-450	3,56	1,54-8,23	2,59	1,02-6,58	0,71	0,09-4,96	0,86	0,20- 4,96
>450	4,19	1,48-7,95	2,08	1,13- 5,86	4,00	2,17-7,37	4,00	2,17-7,37

Проведенные расчеты показали, что развитию ПОНРП и тяжелой ПЭ предшествует высокая тромбогенность крови на фоне максимально выраженной АПС-резистентности.

Полученные данные позволили провести ROC-анализ с целью определения пороговых показателей для АПС-резистентности (по НО) и для показателей ЕТР и «Peak thrombin» в тесте генерации тромбина, предопределяющих развитие ПОНРП и тяжелой ПЭ у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* (таблицы 5.15, 5.16).

Таблица 5.15 – Результаты ROC–анализа по определению пороговых показателей АПС-резистентности, ЕТР и «Peak thrombin» для прогнозирования ПОНРП при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* в сроке беременности 28 и 32 недели

Лабораторный параметр	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	AUC	95%CI для AUC	p
27-28 недель						
ЕТР (нмоль*мин)	>2600	100	76,7	0,87	0,80-0,94	<0,0001
Peak thrombin (нмоль/л)	>420	82,1	65,1	0,66	0,61-0,77	<0,0001
АПС-резистентность (по НО)	≤0,41	87,5	88,7	0,93	0,88-0,98	<0,0001
32-33 недели						
ЕТР (нмоль*мин)	>2650	100	76,0	0,93	0,87-0,98	<0,0001
Peak thrombin (нмоль/л)	>420	66,7	83,3	0,72	0,64-0,84	<0,0001
АПС-резистентность (по НО)	≤0,42	100	75,4	0,84	0,80-0,91	<0,0001

Таблица 5.16 – Результаты ROC–анализа по определению пороговых показателей АПС-резистентности, ЕТР и «Peak thrombin» для прогнозирования тяжелой ПЭ при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* в сроке беременности 28 и 32 недели

Лабораторный параметр	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	AUC	95%CI для AUC	p
27-28 недель						
ЕТР (нмоль*мин)	>2600	92,9	76,7	0,87	0,80-0,95	<0,0001
Peak thrombin (нмоль/л)	>420	92,9	50,6	0,68	0,57-0,79	0,0014
АПС-резистентность (по НО)	≤0,41	85,7	88,5	0,92	0,86-0,97	<0,0001
32-33 недели						
ЕТР (нмоль*мин)	>2600	100	72	0,91	0,85-0,98	<0,0001
Peak thrombin (нмоль/л)	>450	67,7	83,3	0,78	0,66-0,90	<0,0001
АПС-резистентность (по НО)	≤0,43	100	73,3	0,85	0,79-0,91	<0,0001

Как видно из представленных таблиц получены идентичные пороговые значения по всем анализируемым параметрам вне зависимости от клинического события, характеризующие высокую тромбогенность крови. Можно утверждать, что при АПС-резистентности (по НО $\leq 0,41$) и уровне ЕТР > 2600 нмоль $\times$ мин в сроке беременности 28 недель и более риск развития ПОНРП или тяжелой ПЭ расценивается как высокий (AUC = 0,87; 95%CI 0,84-0,92; $p = 0,0106$). Менее информативным оказался показатель «Peak thrombin». При его пороговом значении >450 нмоль/л риск развития неотложных состояний определен как низкий или умеренный (AUC = 0,57-0,90).

Проведенный нами ранее многофакторный анализ (Глава 3), направленный на прогнозирование развития ПОНРП, не позволил получить модели высокого качества. Необходимо уточнить, что прогноз строился на клинико-анамнестических данных. Было определено, что только две нозологии у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* статистически значимо влияют на развитие ПОНРП: гипертензивная болезнь сердца и хронический эндометрит, предшествующий настоящей беременности.

Выделенные и проанализированные в представленной главе лабораторные параметры (АПС-резистентность, показатели теста генерации тромбина) являются объективными фенотипическими предикторами клинической реализации тромбофилического генотипа [*F5L(1691)GA*] в виде ВТЭО, ПЭ, ЗРП и ПОНРП.

Безусловно, лабораторный фенотип не может рассматриваться как единственный и определяющий фактор реализации патологических процессов при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*. Но его роль в сценарии развития плацента обусловленных осложнений бесспорна, что и подтверждается нашим исследованием.

5.4 Связь показателей АПС-резистентности и теста генерации тромбина при генотипе *F5L(1691)GA* с показателями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока

В клинической практике для принятия обоснованных решений по тактике ведения беременных группы риска по развитию ПЭ и ЗРП не достаточно клинико-анамнестических данных и лабораторных показателей. Информативным диагностическим методом, результаты которого характеризуют состояние плацентарного кровообращения и его адекватность на протяжении II и III триместров беременности, является доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока [45, 192].

Для определения возможной корреляции показателей маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при осложненном течение беременности с показателями теста генерации тромбина и АПС-резистентностью нами проведен анализ данных доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины в сроки 12-13, 18-19, 22-23, 27-28, 32-33 и 36-37 недель в когорте носительниц генотипа *F5L(1691)GA* ($n = 198$), выделенной на втором этапе исследования.

Учитывая полученные результаты, свидетельствующие о том, что АПС-резистентность (по $НО \leq 0,49$) при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*, определенная при сроке гестации 7-8 недель (таблица 5.7), может рассматриваться как прогностический маркер развития ПЭ и ЗРП, мы проанализировали показатели кривых кровотока на уровне маточных артерий (МА) и артерии пуповины (АП) в двух группах.

Первую группу составили 117 пациенток, у которых при обследовании в 7-8 недель показатель АПС-резистентности по $НО$ определен в диапазоне $\geq 0,5$. Во вторую группу включена 81 беременная с медианой $НО$ АПС-резистентности $\leq 0,49$.

Установлено, что показатели скорости кривых кровотока на уровне МА прогрессивно снижаются на протяжении беременности в обеих группах.

Несмотря на то, что медиана величины индекса резистентности (IR) как в левой, так и правой МА во всех точках исследования (18-19, 22-23, 27-28, 32-33 и 36-37 недель) находится в пределах референсных значений [45] у пациенток с исходной (в 7-8 недель) АПС-резистентностью по $НО \leq 0,49$ определяется статистически значимое повышение индекса резистентности маточных артерий начиная с 28 недель гестации. Так, в 28 недель медиана показателя IR МА у пациенток второй группы составила 0,52 (95% CI 0,50-0,53) против 0,47 (95% CI 0,47-0,50) пациенток первой группы. В 32 недели медиана показателя IR МА во второй группе определена как 0,53 (95% CI 0,51-0,55) против 0,42 (95% CI 0,40-0,47) у пациенток с АПС-резистентностью по $НО \geq 0,5$ при включение в группу. Аналогичные данные получены в сроке беременности 37 недель (рисунок 5.13).

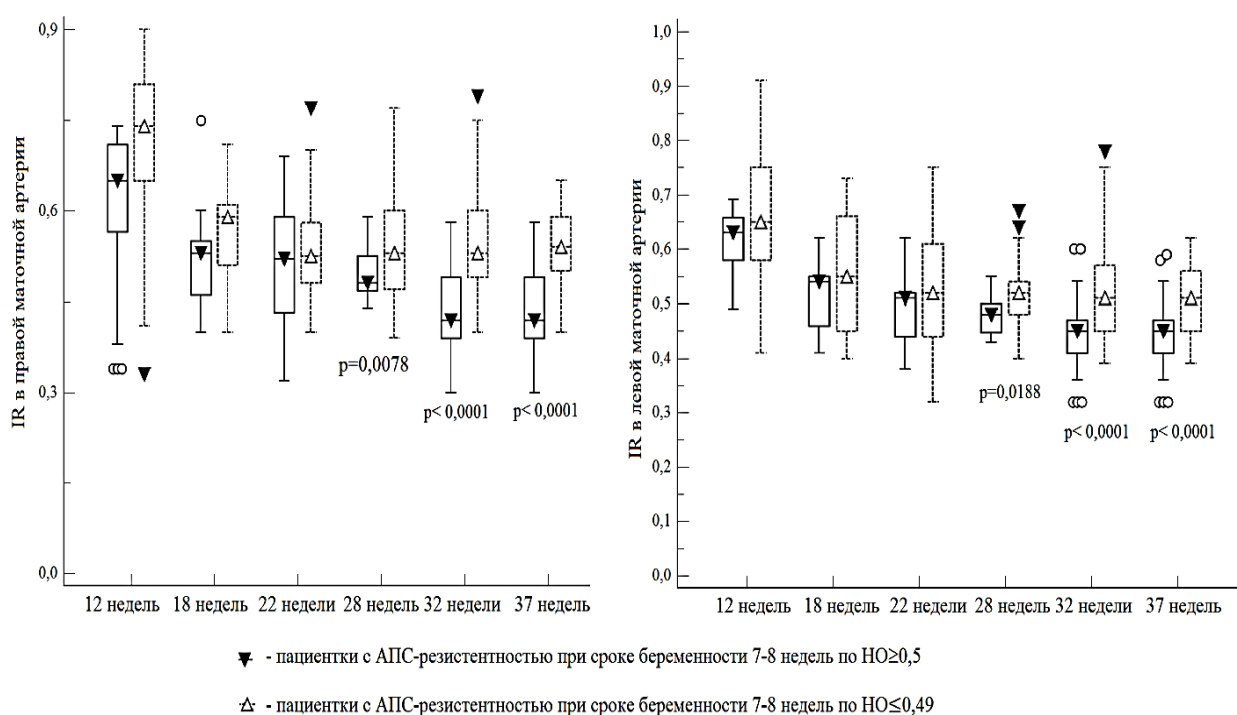


Рисунок 5.13 – Динамика изменений величины индекса резистентности (IR) в маточных артериях у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от исходного показателя НО АПС-резистентности (7-8 недель) в различные сроки беременности.

Сравнительный анализ величин показателя систоло-диастолического отношения (СДО) в зависимости от выраженности АПС-резистентности показал что, медиана анализируемого параметра у пациенток группы с АПС-резистентностью по $НО \leq 0,49$ в сроке беременности 7-8 недель была статистически значимо больше, чем у пациенток первой группы во всех точках исследования (таблица 5.17).

Таблица 5.17 – Динамика изменений величины СДО в маточных артериях у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от исходного показателя АПС-резистентности (7-8 недель) в различные сроки беременности

Срок исследования	1 группа (АПС по $НО \geq 0,5$), n = 117		2 группа (АПС по $НО \leq 0,49$), n = 81		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
СДО в правой маточной артерии							
18-19 недель	1,95	1,85-1,99	2,23	2,04-2,30	666	3,24	0,0012
22-23 недели	1,89	1,75-2,00	2,20	2,00-2,33	797	3,86	0,0001
27-28 недель	1,84	1,76-1,89	2,14	1,99-2,16	339	4,09	<0,0001
32-33 недели	1,80	1,76-1,82	2,15	2,14-2,40	159	7,74	<0,0001
36-37 недель	1,79	1,75-1,80	2,17	2,15-2,41	107	8,06	<0,0001
СДО в левой маточной артерии							
18-19 недель	1,85	1,80-2,10	2,42	2,20-2,50	382	3,88	<0,0001
22-23 недели	1,82	1,75-2,08	2,16	2,10-2,32	594	5,12	<0,0001
27-28 недель	1,78	1,76-1,85	2,12	2,00-2,15	281	3,75	0,0002
32-33 недели	1,74	1,66-1,86	2,15	2,14-2,22	367	6,42	<0,0001
36-37 недель	1,72	1,65-1,85	2,13	2,11-2,20	232	7,28	<0,0001

Кроме того, лишь во второй группе пациенток были зарегистрированы эпизоды повышения СДО в маточных артериях больше 3,5 в сроках 27-28, 32-33 и 36-37 недель гестации. Во всех случаях у данных пациенток беременность осложнилась тяжелой ПЭ, требующей досрочного родоразрешения (рисунок 5.14).

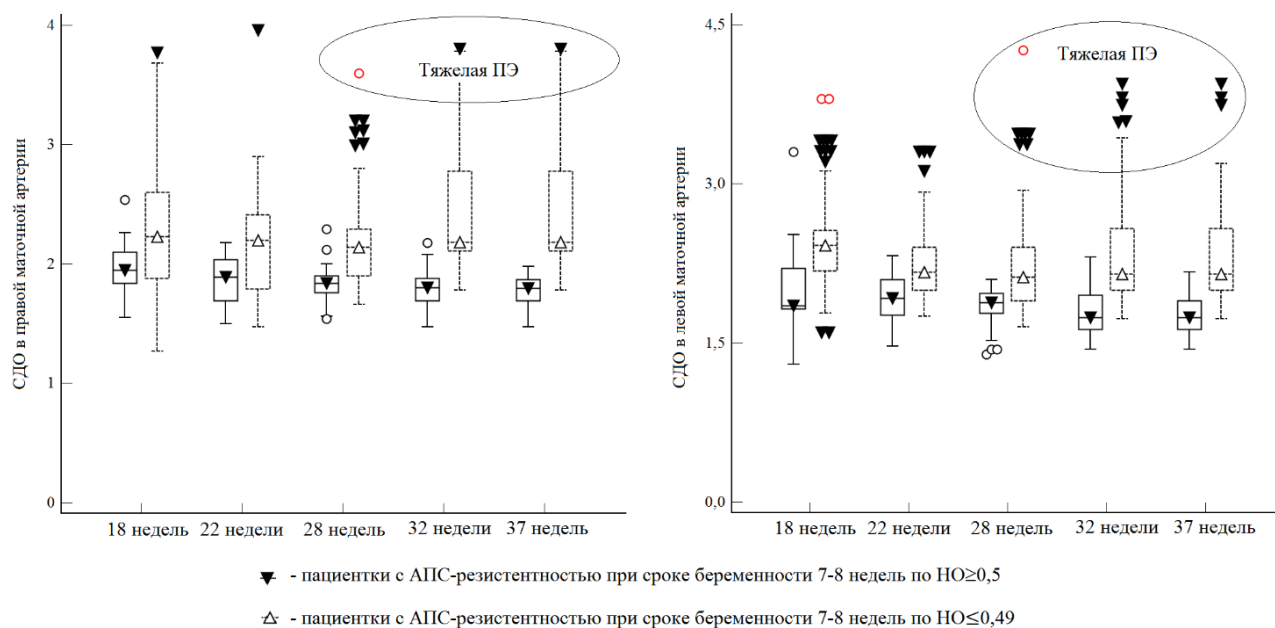


Рисунок 5.14 – Динамика изменений величины СДО в маточных артериях у носительниц генотипа *F5L(169I)GA* в зависимости от исходного показателя АПС-резистентности (7-8 недель) в различные сроки беременности.

Сравнительный анализ величин кривых скоростей плодово-плацентарного кровотока показал, что медианы определяемых показателей в сроках гестации 18-19, 22-23, 27-28, 32-33 и 36-37 недель в обеих группах находятся в диапазоне референсных значений, характерных для благоприятного течения беременности [45] и имеют тенденцию к снижению в динамике. При этом, медианы измеряемых параметров (IR и СДО) в артерии пуповины у пациенток второй группы имеют статистически значимо большие значения во всех точках измерения (18-19, 22-23, 27-28, 32-33 и 36-37 недель гестации) относительно аналогичных у беременных первой группы (рисунок 5.15). Также необходимо отметить, что только у пациенток второй группы были зарегистрированы «выбросы» – эпизоды повышения СДО в артерии пуповины больше 4,5. В трех случаях (32 недели $n = 1$; 37 недель $n = 2$) на фоне выраженных гемодинамических нарушений (ГН) зарегистрирована антенатальная гибель плода и одна беременная родоразрешена досрочно в сроке беременности 32 недели.

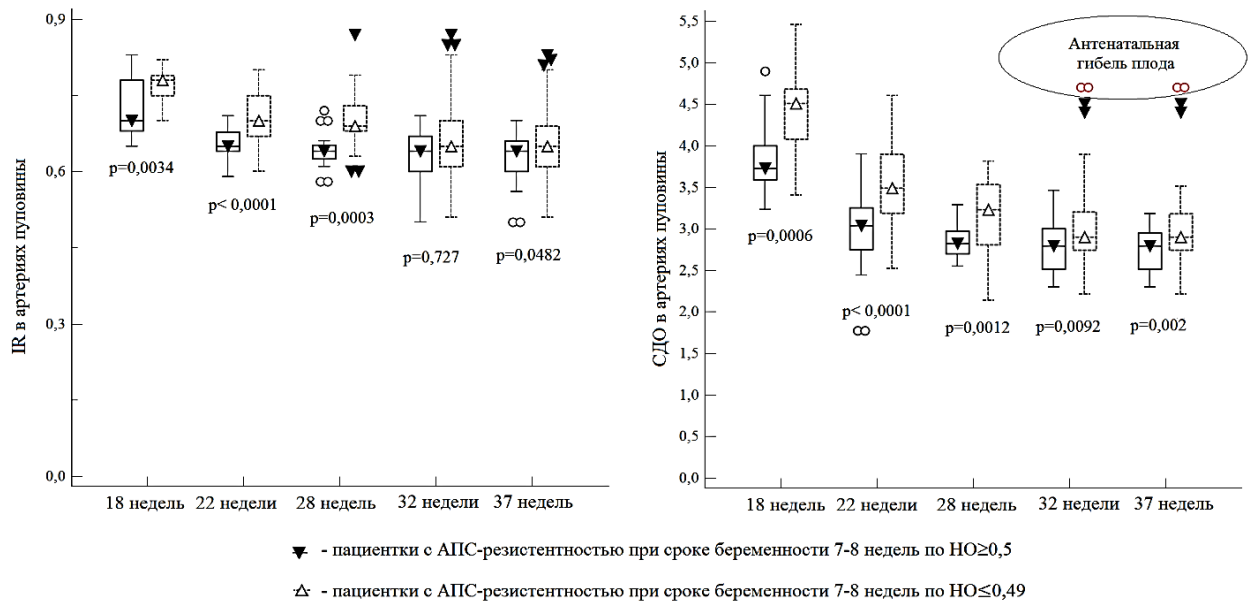


Рисунок 5.15 – Динамика изменений показателей кровотока в артерии пуповины (IR и СДО) у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в зависимости от исходного показателя АПС-резистентности (7-8 недель) в различные сроки беременности.

При более детальном изучении структуры гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* определено, что в сроках гестации 27-28, 32-33 и 36-37 недель в группе пациенток с исходным показателем АПС-резистентности по $HO \geq 0,5$ (7-8 недель) у 19 (16,2% из 117) зафиксировано повышение скоростей кровотока в маточных артериях (у всех – IА степень нарушений). Во второй группе у 33 (40,7% от 81) женщин в сроках беременности 27-28, 32-33 и 36-37 недель определялись гемодинамические нарушения различной степени (таблица 5.18), что имеет статистическую значимость [$RR = 2,5$; 95%CI 1,50-3,81; $p = 0,0002$].

Нами изучена АПС-резистентность в зависимости от степени выявленных нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в сроках беременности 27-28, 32-33 и 36-37 недель. Проведенные расчеты показали, что медиана показателя АПС-резистентности по HO у пациенток с ГН III степени, превышала аналогичную при выявлении ГН II степени на 5,1% ($p = 0,065$) и при ГН IА степени на 10,2% ($p = 0,045$) и при ГН IБ степени на 15,4% ($p = 0,003$) (рисунок 5.16).

Таблица 5.18 – Структура гемодинамических нарушений в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах в сроках беременности 27-28, 32-33 и 36-37 недель у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* с исходным показателем АПС-резистентности (7-8 недель) по $НО \leq 0,49$ (вторая группа)

Тип гемодинамических нарушений	27-28 недель		32-33 недели		36-37 недель		всего	
	абс	удельный вес (%)	абс	удельный вес (%)	абс	удельный вес (%)	абс	удельный вес (%)
НК 1А тип	4	4,9	5	6,2	7	8,6	16	19,8
НК 1 Б тип	0	0,0	3	3,7	1	1,2	4	4,9
НК 2 степень	1	1,2	3	3,7	3	3,7	7	8,6
НК 3 степень	0	0,0	4	4,9	2	2,5	6	7,4
Всего	5	6,2	15	18,5	13	16,0	33	40,7

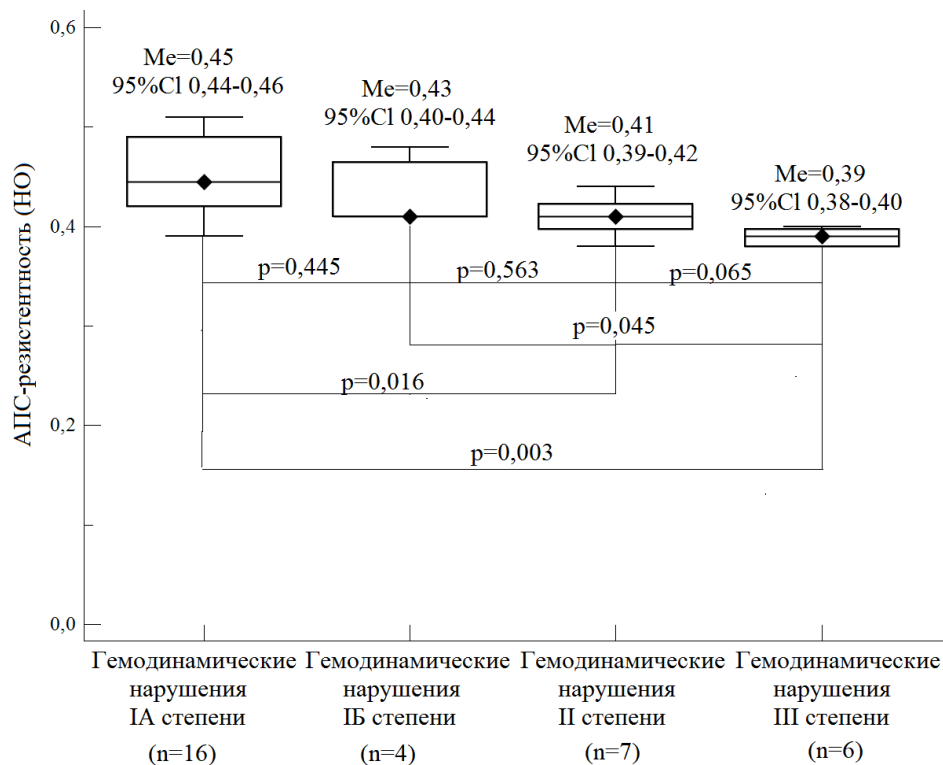


Рисунок 5.16 – Ассоциация гемодинамических нарушений в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах в сроках беременности 27-28, 32-33 и 36-37 недель с показателем АПС-резистентности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

Принимая во внимание полученные результаты был проведен корреляционный анализ между выраженностью АПС-резистентности (по НО) и показателями кривых скоростей кровотока в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах.

Определено, что между показателем АПС-резистентности и показателями кровотока в маточных артериях существует обратная корреляционная связь умеренной силы (рисунок 5.17). Необходимо отметить, что сила связи выше у показателя СДО МА – $(r) = (-0,47)$, чем у показателя IR МА – $(r) = (-0,30)$.

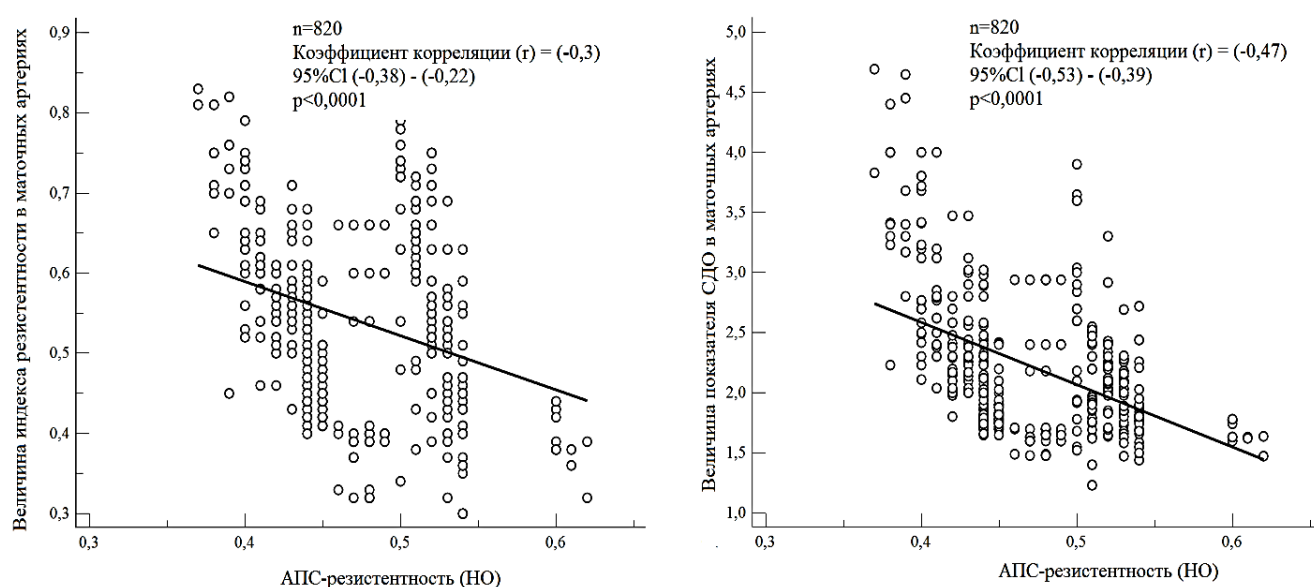


Рисунок 5.17 – Графическое изображение корреляции показателей кровотока в маточных артериях (IR и СДО) с показателем АПС-резистентности (по НО) у носительниц генотипа *F5L(169I)GA*.

Для показателей скорости кровотока в артерии пуповины определена отрицательная корреляционная связь слабой силы: по показателю СДО АП – $(r) = (-0,21)$, по показателю IR АП – $(r) = (-0,14)$ (рисунок 5.18).

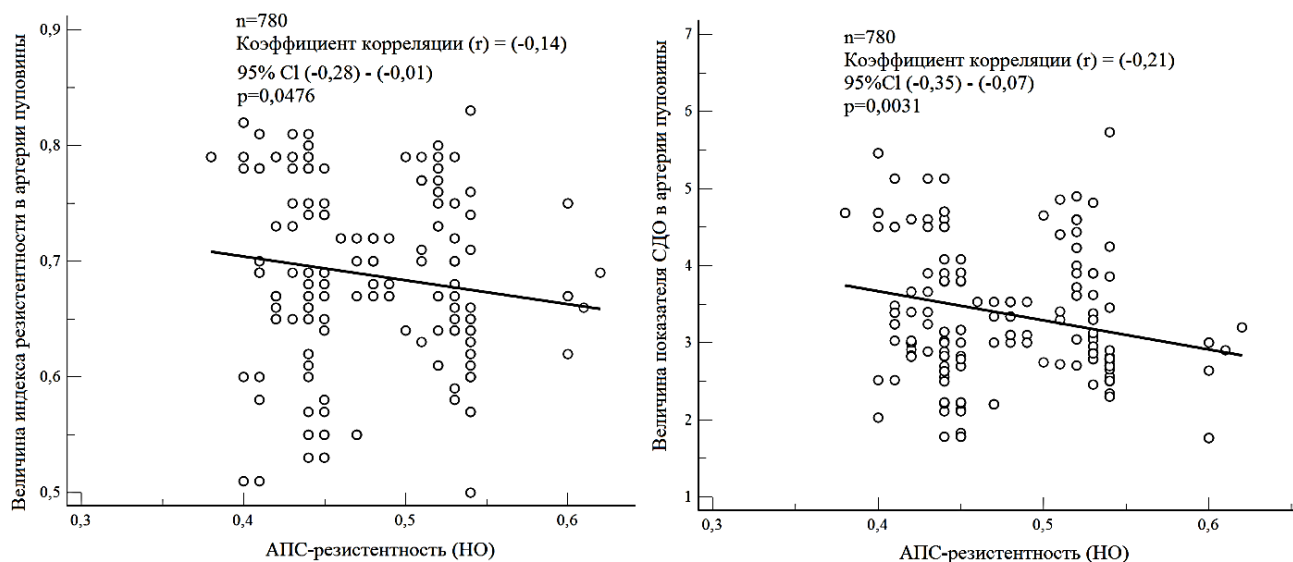


Рисунок 5.18 – Графическое изображение корреляционной связи показателей кровотока в артерии пуповины с показателем АПС-резистентности (по НО) у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

Как известно, выраженность АПС-резистентности способствует усилению тромбогенности крови [69, 332, 341]. Данное обстоятельство подтверждается и нашим исследованием по данным анализа ведущих показателей теста генерации тромбина (ЕТР и «Peak thrombin») (Глава 4, пункт 4.3). Соответственно, логично было предположить, что рассмотренные лабораторные параметры будут иметь максимальные значения при выявлении ГН II и III степени в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах.

Проведенные расчеты показали, что показатель ЕТР является наиболее чувствительным, его медиана у пациенток с ГН III степени, диагностируемым в сроках беременности 32-33 и 36-37 недель превышала аналогичную при выявлении ГН II степени на 12,4% и при ГН I степени на 28,6%, что имеет статистическую значимость (рисунок 5.19).

Медиана показателя «Peak thrombin» также коррелировала со степенью ГН в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах, диагностируемых в сроках беременности 27-28, 32-33 и 36-37 недель. Так, при выявлении ГН III степени она превышала аналогичную при ГН II степени на 6,5% и при ГН I степени на 13,3% (рисунок 5.20).

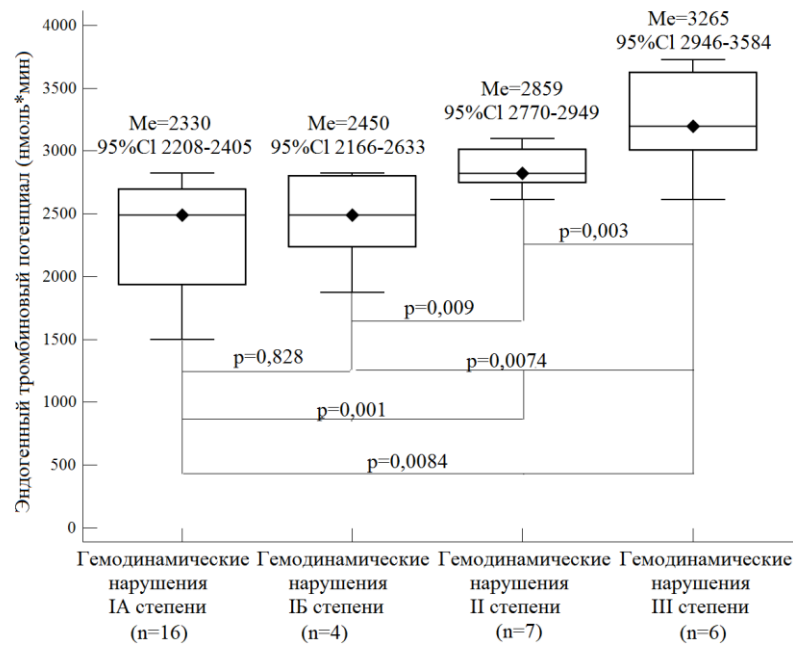


Рисунок 5.19 – Ассоциация гемодинамических нарушений в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах в сроках беременности 27-28, 32-33 и 36-37 недель с показателем ЕТР (в тесте генерации тромбина) у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

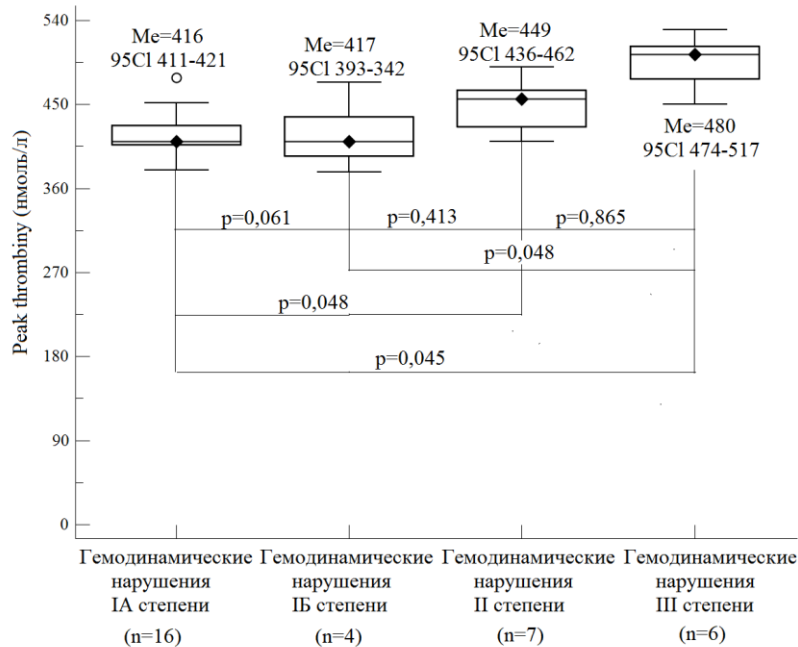


Рисунок 5.20 – Ассоциация гемодинамических нарушений в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах в сроках беременности 27-28, 32-33 и 36-37 недель с показателем «Peak thrombin» (в тесте генерации тромбина) у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

Таким образом, подводя итог исследованию, направленному на определение связи лабораторного фенотипа при носительстве тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* с показателями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока можно сделать следующие выводы:

- при показателе АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$, определяемом в сроке 7-8 недель гестации, течение беременности сопряжено с статистически значимым повышением показателя «индекс резистентности» маточных артерий с 28 недель: левая МА на 13,3% ($p < 0,0001$), правая МА на 26,2% ($p < 0,0001$) и по показателю СДО с 18 недель гестации: левая МА на 14,3% ($p = 0,0012$), правая МА на 30,8% ($p < 0,0001$);
- при показателе АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$ в сроках 27-28, 32-33 и 36-37 недель гестации значимо чаще регистрируются гемодинамические нарушения второй [$RR = 18,7$; 95%CI 1,1-372,1; $p = 0,0346$] и третьей [$RR = 21,6$; 95%CI 1,2-327,5; $p = 0,0449$] степени;
- между значением показателя АПС-резистентности и показателями кровотока в маточных артериях существует обратная корреляционная связь умеренной силы: СДО МА – (r) = (- 0,47), IR МА – (r) = (- 0,30);
- при гемодинамических нарушениях маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока III степени, регистрируемых в сроках беременности 32-33 и 36-37 недель гестации, отмечается повышенная тромбогенность крови, относительно пациенток с гемодинамическими нарушениями первой и второй степени, что подтверждается данными теста генерации тромбина. Медиана показателя ЕТР при ГН III степени превышает аналогичную при выявлении ГН II степени на 12,4% ($p = 0,003$) и при ГН I степени на 28,6% ($p = 0,0074$). Медиана показателя «Peak thrombin» при регистрации ГН III степени превышает аналогичную при ГН I степени на 13,3% ($p = 0,048$).

Материалы Главы 5 опубликованы в следующих работах:

1. Николаева, М.Г. Способ прогнозирования преэклампсии у беременных, при носительстве мутации гена фактор V лейден 1691, генотип G/A и A/A / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, Е.Б. Клестер, К.А. Момот, Е.А. Ударцева // патент РФ №2636228 – зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 21.11.2017 г.
2. Момот, А.П. Значение величины резистентности фактора Va к активированному протеину С при мутации *FVL(1691)GA* для развития тромбозов / А.П. Момот, **М.Г. Николаева**, К.А. Момот, В.А. Елыкомов, А.В. Молчанов // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 21-25.
3. Николаева, М.Г. АПС-резистентность, связанная с мутацией гена фактор V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности / **М.Г. Николаева**, А.П. Момот, Г.В. Сердюк, В.А. Елыкомов, К.А. Момот, Н.Н. Ясафова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – Т. 73, № 1. – С. 47-54.
4. **Николаева, М.Г.** Роль приобретенных факторов риска венозных тромбозмболических осложнений у женщин репродуктивного возраста при носительстве Лейденской мутации фактора V / **М.Г. Николаева**, К.А. Момот, Н.Н. Ясафова, А.П. Момот, Н.Г. Хорев [Электронный ресурс] // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С.101-108. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/flebo2018123101>.
5. Momot, A P. The Role of APC-Resistance for Predicting Venous Thrombosis and Pregnancy Complicationsin Carriers of Factor V Leiden (1691) G/A Mutation [Electronic resource] / A.P. Momot, **M.G. Nikolaeva**, V.A. Elykomov, K.A. Momot. – P. 33-57. – Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72210>.

Глава 6

**ПЕРСНИФИЦИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ
ТРОМБОФИЛИЧЕСКОГО ГЕНОТИПА *F5L(1691)GA***

На III этапе проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности персонифицированной гепаринопрофилактики при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* с АПС-резистентностью по НО $\leq 0,49$. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2 (Глава 2).

При планировании исследования определены два направления работы:

- определить влияние гепаринопрофилактики на такие маркеры субклинически проявленного фенотипа как АПС-резистентность и показатели теста генерации тромбина;
- определить клиническую эффективность патогенетически обоснованной гепаринопрофилактики при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* с АПС-резистентностью по НО $\leq 0,49$. Конечными точками, определяющими эффективность назначения НМГ определены: число случаев умеренной/тяжелой ПЭ, ЗРП и число ПР.

Перед подготовкой протокола исследования был проведен предварительный расчет необходимого количества беременных в группе гепаринопрофилактики, который позволил бы с мощностью 80% и уровнем значимости $\alpha = 0,05$ предсказать клиническое значимое снижение выделенных состояний: ПЭ, ЗРП и ПР.

Определение репрезентативного объема выборки проводилось с использованием известных подходов [46, 92, 368]:

$$n = \frac{2 * (Z\alpha + Z\beta)^2}{(\varphi_1 - \varphi_2)^2}, \quad (2)$$

где n – размер выборки для каждой группы;

$Z\alpha$ и $Z\beta$ – критические значения нормального распределения, соответствующие заданным уровням ошибок 1 и 2 рода, которые определяются по таблицам;

$$\varphi = 2 * \arcsin \sqrt{p};$$

p_1 – ожидаемое значение случаев ПЭ, ЗРП и ПР для группы сравнения в процентах (%) (НМГ «-»). Данные взяты из результатов исследования, изложенных в **Главе 4**, определенных в группе женщин с генотипом *F5L(1961)GA* и АПС резистентностью $\leq 0,49$ (по НО);

p_2 – ожидаемое значение случаев ПЭ, ЗРП и ПР для группы сравнения в процентах (%) (НМГ «+»). Целевыми показателями определены результаты исследования, изложенные в **Главе 3**, Таблица 3.15 и определенные в группе женщин с генотипом *F5L(1961)GG*.

Рассчитано минимальное количество пациенток, необходимых для получения достоверных выводов по каждой нозологии.

$$\text{Преэклампсия –} \quad n = \frac{2 * (1,96 + 0,84)^2}{(0,642 - 0,171)^2} = 71, \quad (3)$$

$$\text{Задержка роста плода –} \quad n = \frac{2 * (1,96 + 0,84)^2}{(0,710 - 0,196)^2} = 60, \quad (4)$$

$$\text{Преждевременные роды –} \quad n = \frac{2 * (1,96 + 0,84)^2}{(0,581 - 0,132)^2} = 73, \quad (5)$$

Таким образом, для получения статистически достоверных результатов, необходимо в каждую группу (основная и сравнения) включить не менее, чем 73 женщины. На начальном этапе в группу, рандомизированную на получение гепаринопрофилактики было включено 73 беременные, в группу сравнения (без НМГ) – 74 пациентки. В процессе протокола из каждой группы выбыло по 3 пациентки (см. рисунок 2.2).

В нашем исследовании применялся надропарин кальция, который одобрен к применению у беременных и внесен в клинический протокол «Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии» на основании рекомендаций American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009) [78]. Надропарин кальция назначался в профилактических дозах, по 0,3 мл (2 850 МЕ анти-Ха) 2 раза в день на протяжении 14 дней.

Основным критерием включения пациенток в настоящее исследование явилась степень выраженности АПС-резистентности ($НО \leq 0,49$) в сроке гестации 7-8 недель, что было связано с большей частотой гестационных осложнений, отмеченной нами ранее (**Глава 3**).

Первой точкой применения НМГ у пациенток с субклинически проявленным фенотипом (АПС-резистентность по $НО \leq 0,49$) определен срок гестации 7-8 недель. Так как терапевтический эффект от назначения НМГ наиболее вероятен при его назначении в период первой волны инвазии цитотробобласта [426]. При сохраняющейся выраженности АПС-резистентности (по $НО \leq 0,49$) в сроках беременности 18-19 и 27-28 недель проводились повторные курсы гепаринопрофилактики

На первом этапе исследования изучена клиническая характеристика пациенток по традиционно рассматриваемым факторам риска развития плацента опосредованных состояний (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Соматический и репродуктивный анамнез при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* в группах сравнения

Соматический и репродуктивный анамнез групп сравнения	НМГ «+» n = 70		НМГ «-» n = 71		p
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	
Гипертензивная болезнь сердца	20	28,6	17	23,9	0,624
Варикозная болезнь нижних конечностей	34	48,6	31	43,7	0,584

Продолжение таблицы 6.1

Соматический и репродуктивный анамнез групп сравнения	НМГ «+» n = 70		НМГ «-» n = 71		p
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	
Избыточная масса тела (ИМТ >25)	29	41,4	28	39,4	0,241
Хронические воспалительные заболевания органов дыхания	25	35,7	27	38,0	0,775
Возраст >35 лет	10	14,3	16	22,5	0,091
Отягощенный семейный тромботический анамнез	20	28,6	18	25,4	0,118
Первая беременность	9	12,8	10	14,1	0,831
3 и более репродуктивные потери в анамнезе	12	17,1	9	12,7	0,742
Аntenатальные потери в анамнезе	7	10,0	5	7,0	0,626
Преэклампсия в анамнезе	17	24,3	15	21,1	0,447
ЗРП в анамнезе	15	21,4	13	18,3	0,464
Преждевременная отслойка плаценты	3	4,3	5	7,0	0,701

В итоге показано, что обе сравниваемые группы были репрезентативны по возрасту, тромботическому и репродуктивному анамнезу, а также соматической патологии.

Принимая во внимание соматический фон и акушерский анамнез, пациентки высокой группы риска развития ПЭ с 12 недель гестации принимали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг в сутки) согласно положениям клинического протокола «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения)» [18]. В группе исследования таких беременных было 37 (52,9% от 70); в группе сравнения – 32 (42,1% от 71) ($p = 0,399$). К высокому риску развития преэклампсии отнесены пациентки с гипертензивными расстройствами во время предыдущей беременности и страдающие хронической гипертензией (таблица 6.1).

6.1. Влияние гепаринопрофилактики на маркеры субклинически проявленного фенотипа:

АПС-резистентность и показатели теста генерации тромбина

На основании результатов исследования, изложенных в **Главах 4 и 5**, специфичными маркерами как для носительства тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA*, так и для осложнений беременности, формирующихся на его фоне являются показатель резистентности *FVa* к активированному протеину С (АПС-резистентность) и показатели теста генерации тромбина (ЕТР и Peak thrombin). В связи, с чем данные параметры могут использоваться в качестве критерия потенциального фенотипического ответа на проведение гепаринопрофилактики.

При исследовании показателя АПС-резистентности, служившего основным критерием оценки, определяющим проведение гепаринопрофилактики, установлено статистически значимое снижение его медианы по НО в группе пациенток, получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Показатели медианы НО в зависимости от проведения или не проведения гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*

Точки исследования	НМГ «-», n = 70		НМГ «+», n = 71		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
8 недель	0,47	0,45-0,48	0,47	0,46-0,48	2398	0,36	0,7142
12 недель	0,46	0,44-0,48	0,50	0,47-0,51	329	3,42	0,0006
18 недель	0,46	0,44-0,48	0,50	0,46-0,51	421	3,89	0,0001
22 недели	0,45	0,42-0,46	0,51	0,49-0,52	174	4,96	<0,0001
28 недель	0,44	0,41-0,45	0,50	0,48-0,51	112	4,26	<0,0001
32 недели	0,44	0,42-0,46	0,49	0,45-0,50	163	2,76	0,0059
37 недель	0,50	0,49-0,51	0,50	0,49-0,52	136	2,06	0,0396
ПР	0,50	0,49-0,51	0,52	0,47-0,53	148	0,42	0,6717

Из представленных данных видно, что АПС-резистентность при приеме НМГ со срока 7-8 недель беременности статистически значимо снижалась уже с 12 недель в отличие от результатов, определенных в группе сравнения.

Дальнейшая тактика относительно применения НМГ определялась показателем АПС-резистентности при его исследовании в сроки 18-19 и 27-28 недель. У 31-ой пациентки (44,3% от 70) был проведен только один курс гепаринопрофилактики, так как медиана АПС-резистентности в последующие контрольные точки составляла $\geq 0,5$ (по НО).

Повторные курсы НМГ проведены у 39 (55,7% от 70) пациенток в сроке 18-19 недель беременности и у 38 (54,3% от 70) женщин в сроке 27-28 недель. Необходимо отметить, что в период назначения надропарина кальция в сроки 27-28 недель клинических признаков ПЭ и ЗРП в группе исследования зарегистрировано не было. В послеродовом периоде все родильницы получали профилактические дозы НМГ согласно положениям клинического протокола [78] с целью профилактики тромбоэмболических осложнений.

На фоне гепаринопрофилактики найдено максимальное снижение АПС-резистентности на 13,6% к сроку беременности 28 недель ($p < 0,0001$) по сравнению с беременными, получающими стандартные профилактические мероприятия (рисунок 6.1).

Снижение показателя АПС-резистентности на фоне получения НМГ не имеет однозначного объяснения и, вероятно, связано с влиянием надропарина кальция на причины, определяющие ее вторичную составляющую, генетически не детерминированную.

Анализ показателей ТГТ в группе пациенток получавших гепаринопрофилактику показал, что отмечается статистически значимое снижение способности к тромбинообразованию, подтвержденное показателями «Peak thrombin» и ЕТР (рисунки 6.2, 6.3).

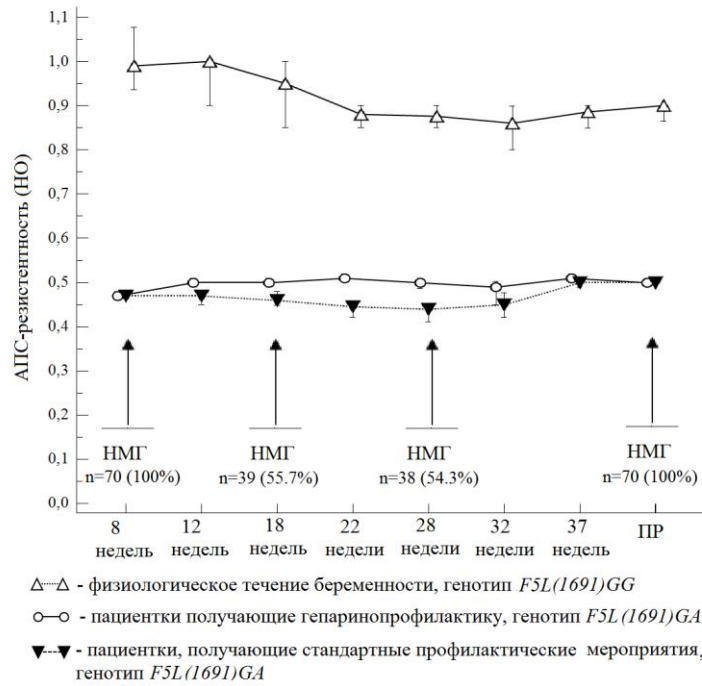


Рисунок 6.1 – Динамика медианы показателя НО, отражающего АПС-резистентность, у пациенток с генотипами *F5L(1691)GG* и *GA* в зависимости от проведения или не проведения гепаринопрофилактики.

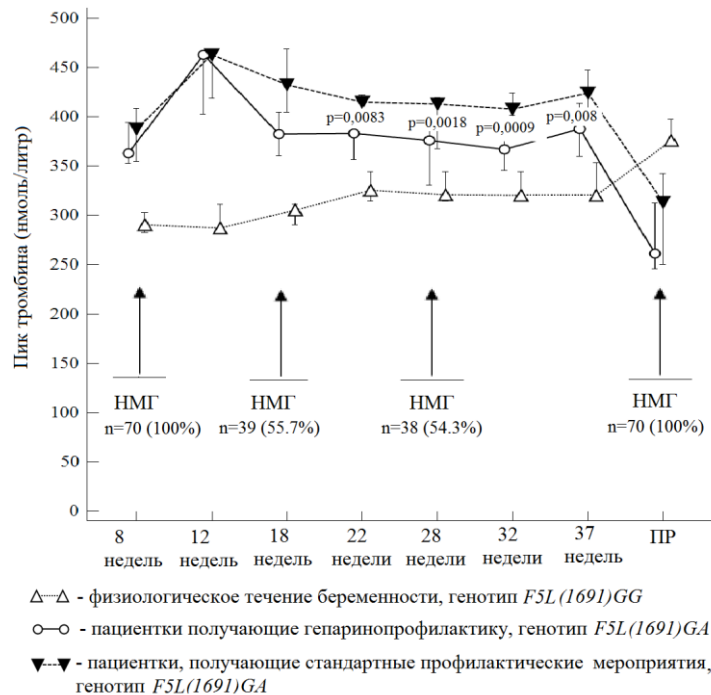


Рисунок 6.2 – Динамика медианы показателя «Peak thrombin» (по тесту генерации тромбина) у пациенток с генотипом *F5L(1691)GG* и генотипом *F5L(1691)GA* в зависимости от проведения гепаринопрофилактики.

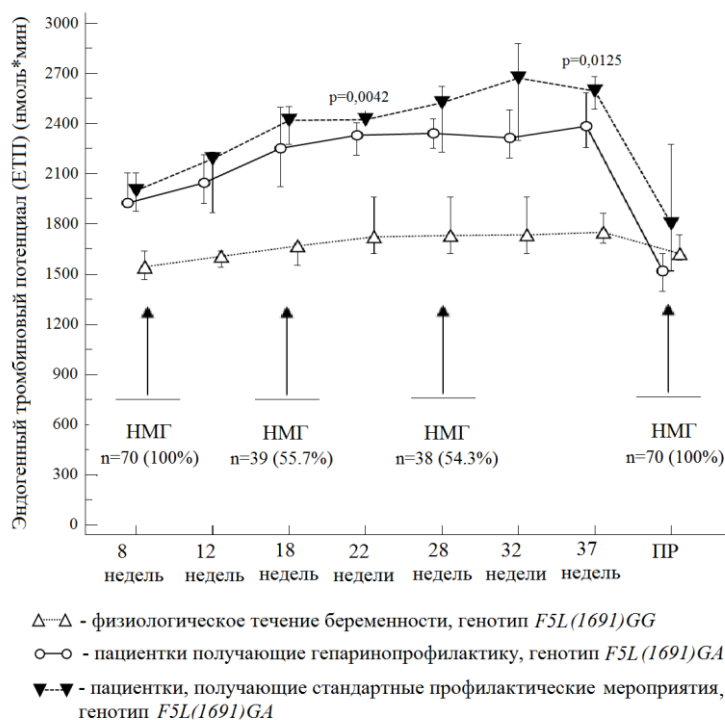


Рисунок 6.3 – Динамика медианы показателя «Эндогенный тромбиновый потенциал» (по тесту генерации тромбина) у пациенток с генотипом *F5L(1691)GG* и генотипом *F5L(1691)GA* в зависимости от проведения гепаринопрофилактики.

Необходимо отметить, что снижение интенсивности генерации тромбина по обоим показателям при назначении НМГ определено с 22 недель.

При этом медиана показателя ЕТР с учетом верхней границы доверительного интервала во всех точках исследования не превысила критического значения – 2 600 нмоль*мин, являющегося лабораторным предиктором развития тяжелой ПЭ и ПОНРП (см. Глава 5, таблица 5.12).

На фоне НМГ показатель ЕТР в сроке беременности 22 недели был ниже аналогичного в группе без проведения гепаринопрофилактики на 4,0%, в сроке гестации 37 недель на 8,9% (таблица 6.3).

Аналогичные изменения определены и при оценке показателя «Peak thrombin». На фоне гепаринопрофилактики показатель «Peak thrombin» в сроке беременности 22 недели был ниже аналогичного в группе без НМГ на 9,2%, в сроке гестации 37 недель на 9,6% (таблица 6.4).

Таблица 6.3 – Показатели медианы показателя ЕТР в зависимости от проведения или не проведения гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц генотипа *F5L(1961)GA*

Точки исследования	НМГ «+» n = 70		НМГ «-» n = 71		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
8 недель	1924	1898-2102	1999	1875-2105	708	0,15	0,8840
12 недель	2047	1921-2112	2190	1865-2230	783	0,89	0,3717
18 недель	2251	1957-2499	2420	2276-2502	527	1,68	0,0921
22 недели	2329	2208-2403	2425	2403-2516	474	2,86	0,0042
28 недель	2343	2250-2426	2526	2228-2683	531	1,31	0,1887
32 недели	2315	2195-2483	2625	2056-2826	461	0,92	0,3569
37 недель	2383	2255-2582	2595	2487-2680	481	2,49	0,0125

Таблица 6.4 – Показатели медианы показателя «Peak thrombin» в зависимости от проведения или не проведения гепаринопрофилактики в разные сроки беременности у носительниц генотипа *F5L(1961)GA*

Точки исследования	НМГ «+» n = 70		НМГ «-» n = 71		Статистические показатели		
	Me	95%CI	Me	95%CI	Mann-Whitney U	Test statistic Z	p
8 недель	363	352-394	387	354-408	679	0,44	0,6583
12 недель	410	386-462	420	391-465	617	0,56	0,5789
18 недель	382	360-403	432	404-468	548	1,80	0,0706
22 недели	380	356-396	415	396-422	496	2,64	0,0083
28 недель	376	331-392	413	367-420	202	3,11	0,0018
32 недели	367	346-392	407	401-424	353	3,32	0,0009
37 недель	387	360-413	424	402-447	565	2,65	0,0080

При этом медиана показателя «Peak thrombin» с учетом верхней границы доверительного интервала во всех точках исследования не превысила критического значения 421 нмоль/л, являющегося лабораторным предиктором развития тяжелой ПЭ и ПОНРП (см. **Глава 5**, таблица 5.13).

Таким образом, на фоне гепаринопрофилактики проводимой с 7-8 недель гестации нами определено снижение способности к генерации тромбина, что соответствует данным А. Selmeczi и соавторов [472] и объясняется антикоагулянтным действием НМГ. Также отмечено снижение АПС-резистентности, что, вероятно, связано с влиянием на причины, определяющие ее вторичную составляющую, обусловленную гестационным процессом.

Принимая во внимание положительную динамику по показателям ключевых маркеров, определяющих развитие плацента опосредованных осложнений у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*, мы предполагали изменение исходов по конечным точкам исследования: развитие ПЭ, ЗРП и ПР, анализ которых был выполнен по окончанию протокола.

6.2 Клиническая эффективность патогенетически обоснованной гепаринопрофилактики при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA*

По окончании выполненного протокола изучены ассоциативные связи между проведением гепаринопрофилактики и частотой возникновения ряда плацента опосредованных осложнений. Найдено, что в группе женщин, получавших НМГ, начиная со срока беременности 7-8 недель, отмечается статистически значимое снижение числа случаев ПЭ на 29,5%, ЗРП на 23,8% и ПР на 12,6% (таблица 6.5).

Анализ 12-ти случаев РРП в группе пациенток, не получавших гепаринопрофилактику показал, что во всех наблюдениях зарегистрирована гибель

эмбриона при сроке гестации 9-10 недель. Возраст всех пациенток был старше 35 лет, у всех в анамнезе отмечалось от 1-го до 3-х эпизодов ранних потерь.

Таблица 6.5 – Акушерские и перинатальные исходы в зависимости от проведения гепаринопрофилактики при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* в группах сравнения

Исходы беременности	НМГ «+» n = 70		НМГ «-» n = 71		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	RR	95%CI
Всего беременностей	70	–	71	–	–	–	–
Репродуктивные потери до 12 недель	0	0,0	12	16,9	0,0253	0,04	0,02-0,67
Преэклампсия всего	6	8,6	27	38,0	0,001	0,23	0,10-0,51
– в том числе тяжелая	0	0,0	6	8,5	0,0802	0,08	0,04-1,35
Задержка роста плода	5	7,1	22	31,0	0,001	0,23	0,10-0,57
Преждевременные роды	2	2,9	11	15,5	0,001	0,18	0,04-0,80
Преждевременная отслойка плаценты	1	1,4	5	7,0	0,1405	0,20	0,02-1,69
Перинатальные потери	1	1,4	3	4,2	0,3425	0,33	0,04-3,17
В том числе: – антенатальная гибель плода	1	1,4	2	2,8	0,5757	0,50	0,05-5,50
– интранатальная гибель плода	0	0,0	1	1,4	0,5043	0,33	0,01-8,20

При более детальном анализе дальнейшего течения беременности определено, что в основной группе зарегистрировано 6 случаев умеренной ПЭ, которые реализовались на фоне коморбидности, обусловленной гипертензивной болезнью сердца, ВБНК и избыточной массой тела. Преэклампсия диагностирована в сроке беременности 36-37 недель.

Из 27 эпизодов ПЭ в группе сравнения тяжелое течение определено в 6 наблюдениях (22,2% от 27). В трех случаях пациентки с ранней тяжелой ПР

родоразрешены досрочно (26, 30 и 32 недели). В остальных трех случаях проведено абдоминальное родоразрешение в сроке 37 недель. В 8 случаях ПЭ сочеталась с развитием ЗРП (29,6% от 27), женщины родоразрешены при доношенной беременности через естественные родовые пути. У двух пациенток на фоне умеренной ПЭ в сроке 38 недель произошла ПОНРП, роды путем кесарева сечения, при этом в одном случае констатирована интранатальная гибель плода (таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Сроки родоразрешения пациенток групп сравнения в зависимости от характера течения беременности и проведения курсов гепаринопрофилактики

Течение и исходы беременности	Сроки родоразрешения в зависимости от курсов гепаринопрофилактики							
	24-28 недель		29-33 недели		34-36 недель		37 -40 недель	
	НМГ «+» n = 70	НМГ «-» n = 71	НМГ «+» n = 70	НМГ «-» n = 71	НМГ «+» n = 70	НМГ «-» n = 71	НМГ «+» n = 70	НМГ «-» n = 71
Благоприятное течение беременности	—	—	—	—	—	—	57	16
Преэклампсия умеренная	—	—	—	—	—	—	6	8
Преэклампсия тяжелая	—	2	—	1	—	—	—	3
Задержка роста плода	—	—	—	—	—	—	5	11
Сочетание ПЭ и ЗРП	—	—	—	—	—	3	—	8
Преждевременная отслойка плаценты	—	1	1	2	—	—	—	—
ПОНРП на фоне преэклампсии	—	—	—	—	—	—	—	2
Антенатальная гибель плода	—	1	1	1	—	—	—	—

В группе женщин, получавших надропарин кальция, ЗРП определена в 5 наблюдениях против 22 случаев ЗРП у пациенток, получавших стандартное наблюдение. При этом, в половине случаев (11 из 22) в группе сравнения ЗРП сочеталась с умеренной ПЭ. Декомпенсация внутриутробного состояния плода

на фоне умеренной ПЭ в трех наблюдениях послужила причиной досрочного родоразрешения абдоминальным путем в сроке 35-36 недель беременности.

Беременность закончилась досрочным родоразрешением на фоне гепаринопрофилактики у двух пациенток (2,9% от 70), в том числе один случай ПОНРП (33 недели) и один – антенатальная гибель плода (32 недели). В группе сравнения досрочно родоразрешены 11 беременных (15,5% от 71) в сроках 24-34 недели. В том числе в 3 случаях по поводу тяжелой ПЭ, в 3 – ПОНРП, 3 пациентки родоразрешены в сроке 35-36 недель в связи с угрожающей внутриутробной асфиксией плода. У двух пациенток преждевременные роды обусловлены антенатальной гибелью плода.

Всего в протоколе 3 антенатальные потери: один эпизод на фоне проведения гепаринопрофилактики и два в группе сравнения. Антенатальная гибель плода произошла в сроках беременности 28, 30 и 32 недели и согласно результатам патологоанатомического вскрытия – в результате тромбоза артерии пуповины.

Подводя итог выше сказанному, можно заключить, что на фоне гепаринопрофилактики, проводимой с 7-8 недель гестации у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* с выраженной АПС-резистентностью $\leq 0,49$ (по НО) число случаев благоприятного течения беременности определено почти в 4 раза чаще, чем в группе пациенток без профилактики НМГ: 88,4% (57 от 70) против 22,5% (16 от 71) [RR 0,24; 95%CI 0,14-0,40; $p < 0,0001$].

Для конечных точек с уровнем значимости различий $p < 0,05$ по числу благоприятных и неблагоприятных исходов беременности на фоне гепаринопрофилактики в соответствии с принятой практикой были рассчитаны показатели, определяющие степень эффективности лекарственного вмешательства (таблица 6.7).

В соответствии с представленными данными в основной группе женщин имелось статистически значимое снижение абсолютного риска (ARR) развития ПЭ ($p = 0,0003$), ЗРП ($p = 0,0016$) и ПР ($p = 0,0242$).

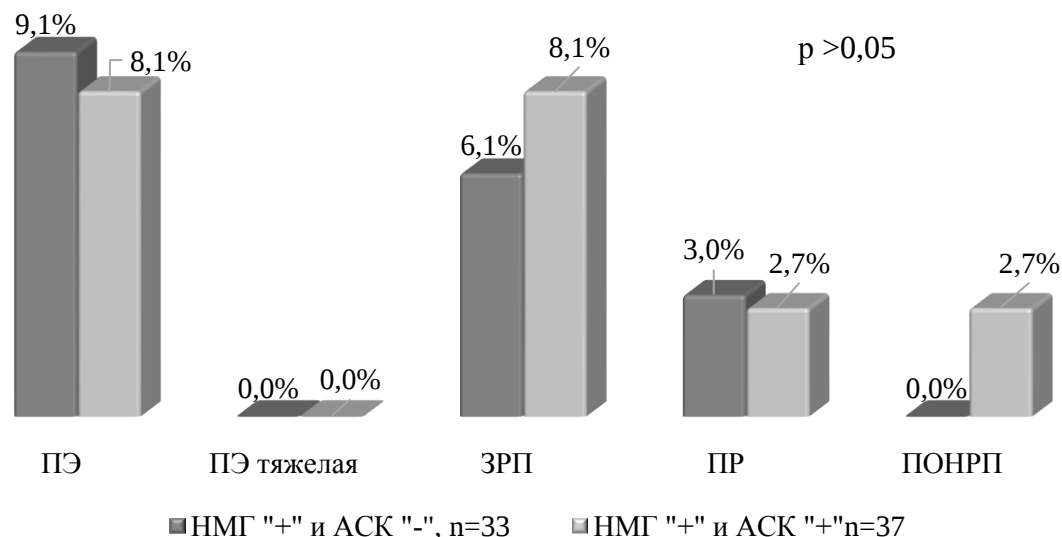
Таблица 6.7 – Показатели, отражающие эффективность гепаринопрофилактики при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* и показателе АПС-резистентность $\leq 0,49$ (по НО)

Исходы беременности	НМГ «+» n = 70		НМГ «-» n = 71		Статистические показатели			
	абс	EER	абс	CER	RRR	ARR	NTT	95%CI для NTT
Всего беременностей	70	–	71	–	–	–	–	–
Репродуктивные потери до 12 недель	0	0,0%	12	16,9%	100%	16,9%	5,9	3,9-13,0
Преэклампсия всего	6	8,6%	27	38,0%	77,5%	29,5%	3,4	2,4-6,1
Задержка роста плода	5	7,1%	22	31,0%	76,9%	23,8%	4,2	2,8-8,7
Преждевременные роды	2	2,9%	11	15,5%	81,6%	12,6%	5,8	3,7-14,1

На наш взгляд, традиционно используемый при проведении клинических исследований показатель – снижение относительного риска (RRR), являясь величиной относительной, несет лишь частичную информацию о терапевтической эффективности метода, отражая кратность изменения вероятности исхода. Для практического здравоохранения наиболее информативны показатели ARR (снижение абсолютного риска) и NTT (число больных необходимых лечить). Снижение абсолютного риска (ARR) в представленном исследовании наглядно показывает клиническую эффективность гепаринопрофилактики и является основой для расчета показателя того, сколько беременных должны получать НМГ, чтобы избежать одного случая нежелательного осложнения и/или исхода беременности.

Для сравнения эффективности моно-профилактики НМГ, проводимой с 7-8 недель гестации или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) проведен анализ исходов и течения беременности в основной группе (НМГ «+»).

Как видно из рисунка 6.4 структура и частота осложнений беременности идентична в обеих подгруппах при получении гепаринопрофилактики, не имеет статистически значимой разницы и не зависит от дополнительного приема АСК.



Рисунка 6.4 – Особенности течения и исходов беременности в зависимости от моно-профилактики НМГ или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

С целью изучения возможного усиления клинического эффекта или отсутствие такового при применении НМГ и АСК совместно, мы сравнили снижение рисков у подгруппы пациенток с гепаринопрофилактикой на фоне АСК с подгруппой пациенток, не получающих ни АСК, ни НМГ (таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Показатели, отражающие эффективность гепаринопрофилактики на фоне приема АСК при носительстве генотипа *F5L(1691)GA* и показателе АПС-резистентность $\leq 0,49$ (по НО)

Исходы беременности	НМГ «+» и АСК «+» n = 37		НМГ «-» и АСК «-» n = 39		Статистические показатели			
	абс	EER	абс	CER	RRR	ARR	NTT	95%CI для NTT
Всего беременностей	37	—	39	—	—	—	—	—
Преэклампсия всего	3	8,1%	18	46,2%	80,2%	36,9%	2,7	1,8-5,1
Задержка роста плода	3	8,1%	13	33,3%	75,7%	25,2%	4,0	2,3-12,0
Преждевременные роды	1	2,7%	7	7,7%	84,9%	15,6%	6,5	3,5-54,2

Согласно полученным данным снижение ARR развития ПЭ на фоне сочетанного приема НМГ и АСК составило 36,9% против 29,5% в случае моно-гепаринопрофилактики при сопоставимом показателе NTT 2,7 (95%CI 1,80-5,05) и 3,4 (95%CI 2,35-6,12) соответственно. Еще более схожие результаты получены для ЗРП и ПР. Снижение ARR развития ЗРП в подгруппе НМГ «+» в сочетании с АСК «+» составило 25,2% против 23,8%, а ПР 15,6% против 12,6% относительно подгруппы в случае моно-гепаринопрофилактики при идентичных показателях NNT в группах исследования (таблицы 6.7, 6.8).

Подводя итог анализу показателей, полученных в данной части работы, можно заключить, что гепаринопрофилактика, проводимая с 7-8 недель беременности имеет самостоятельное значение, способствуя снижению числа осложнений беременности (ПЭ, ЗРП и ПР). Совместное назначение НМГ и АСК в группе женщин высоко риска развития ПЭ не приводит к суммации профилактического эффекта.

Таким образом, персонифицированная гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* патогенетически обоснована, так как влияет на объективные маркеры субклинически проявленного фенотипа: резистентность *FVa* к активированному протеину С и способность к тромбинообразованию. Нормализация гемостатического баланса, подтвержденная статистически значимым изменением уровня АПС-резистентности с 12 недель и показателей ТГТ с 22 недель беременности, коррелирует с улучшением исходов по конечным точкам исследования (ПЭ, ЗРП и ПР).

6.3 Гепаринопрофилактика гестационных осложнений при тромбофилическом генотипе *F5L(1691)GA* и тромбоэмболические осложнения

Алгоритм тромбопрофилактики во время беременности у носительниц тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* подробно освещен в международных рекомендациях [110, 438].

В части исследования, представленного в **Главе 5** настоящей работы, нами показано, что при субклиническом проявленном фенотипе (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) риск развития ВТЭО во время беременности на фоне коморбидности является высоким (AUC = 0,85; 95%CI 0,80-0,90, $p < 0,0001$), что теоретически предполагает профилактику ВТЭО. Однако, согласно настоящим клиническим рекомендациям [78, 110, 438], указанный выше лабораторно проявленный фенотип не учитывается в принятии решений о необходимости назначения антикоагулянтов.

В представленном в настоящей главе протоколе тромбоэмболические осложнения можно рассматривать как суррогатные, промежуточные точки исследования.

В процессе наблюдения во время беременности в группе пациенток, получавших дискретные курсы НМГ со срока гестации 7-8 недель, тромбоэмболических осложнений не зарегистрировано. В этой же группе диагностирован один эпизод тромбоза глубоких вен голени левой ноги на 15 сутки послеродового периода. Риск развития ВТЭО в послеродовом периоде у пациентки расценен как умеренный [78] (без учета носительства генотипа *F5L(1691)GA*) и НМГ применялся в профилактических дозах в течение 7 суток.

В группе пациенток, не получающих курсы гепаринопрофилактики, базовый риск развития тромбозов определен как умеренный, что «не предполагало рутинного применения НМГ» [78]. Течение беременности у двух пациенток данной группы осложнилось развитием тромбоза (2,8% от 71). Один эпизод в 12 недель гестации в

области подвздошно-подколенно-бедренного сегмента и второй случай в 18 недель беременности в области глубоких вен голени.

Эпизоды тромбозов послужили причиной назначения терапевтических доз НМГ на весь антенатальный период и поводом для исключения данных пациенток из протокола исследования.

В послеродовом периоде в группе пациенток, не получавших курсы антенатальной гепаринопрофилактики, зарегистрировано два наблюдения тромбоза (3,4% от 59 родов). Обе пациентки в послеродовом периоде отнесены в группу умеренного риска развития ВТЭО и получали НМГ на протяжении 7 дней. Тромбозы произошли на 10 и 12 сутки после родов, локализация – глубокие вены голени левой ноги.

Мощность анализируемой выборки не позволяет корректно определить риски развития ВТЭО и возможный профилактический эффект от назначения НМГ. Однако, согласно полученным данным проведение даже дискретных курсов НМГ с 7-8 недель гестации позволило избежать тромботических событий во время беременности.

Таким образом, подводя итог исследованию, направленному на изучение персонифицированной патогенетически обоснованной профилактики гестационных осложнений у носительниц тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* с субклинически проявленным фенотипом (АПС-резистентность по $НО \leq 0,49$) можно сделать следующие выводы:

- проведение курсов гепаринопрофилактики у беременных с генотипом *F5L(1691)GA* при выраженной АПС-резистентности (по $НО \leq 0,49$) в сроки беременности 7-8; 18-19 и 27-28 недель приводит к снижению абсолютного риска (ARR) развития преэклампсии на 29,5% ($p = 0,0003$), задержки роста плода на 23,8% ($p = 0,0016$) и частоты досрочного родоразрешения на 12,6% ($p = 0,0242$);
- корреляция показателей АПС-резистентности (по $НО$) и теста генерации тромбина с целевыми клиническими точками (ПЭ, ЗРП и ПР) позволяет использовать указанные высоко чувствительные тесты в качестве критериев эффективности гепаринопрофилактики гестационных осложнений у носительниц генотипа *F5L(1691)GA*.

Материалы Главы 6 опубликованы в следующих работах:

1. Николаева, М.Г. Эффективность гепаринопрофилактики у носительниц мутации гена V фактора, генотип 1691GA во время беременности / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, К.А. Момот, Н.Н. Ясаfoва, А.П. Момот // Журн. акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI, спецвып. – С. 52-53.
2. Николаева, М.Г. Гепаринопрофилактика гестационных осложнений у носительниц мутации фактора V Лейден (генотип GA) [Электронный ресурс] / **М.Г. Николаева**, А.П. Момот, М.С. Зайнулина, К.А. Момот, Н.Н. Ясаfoва // Акушерство, гинекология и репродукция – 2018. – Т. 12, № 2 – С. 12-22. – Режим доступа: DOI:10.17749/2313-7347.2018.12.2.
3. Николаева, М.Г. Гепаринопрофилактика плацента опосредованных осложнений беременности у носительниц мутации V фактора / **М.Г. Николаева**, А.П. Момот // Материалы 3-го междунар. Форума АнтиКоагулянтной и антиагрегантной терапии – М., 2018. – С. 47-48.
4. Николаева, М.Г. Профилактика осложнений беременности у носительниц мутации Лейден [Электронный ресурс] / **М.Г. Николаева**, А.П. Момот, М.С. Зайнулина, К.А. Момот, Н.Н. Ясаfoва // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С.143-149. – Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8>.
5. Николаева, М.Г. «Способ профилактики преэклампсии у беременных с мутацией фактора V Лейден 1691 GA» / **М.Г. Николаева**, Г.В. Сердюк, А.П. Момот, В.А. Елыкомов, Н.Н. Ясаfoва и соавторы // положительное решение о выдачи патента на изобретение №01/2651 от 25.05.2018 г.
6. Momot, A P. Effects of Low-Molecular Heparin on Pregnant Women with Factor V Mutation (GA Genotype) [Electronic resource] / A.P. Momot, **M.G. Nikolaeva**, M.S. Zainulina, K.A. Momot, N.N. Yasafova // J Hematol Blood Transfus Disord. – 2018. – № 5. – P. 20. – Available at: [https://doi.org/10.24966/HBTD-2999/100020\(6\)](https://doi.org/10.24966/HBTD-2999/100020(6))

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осложнения гестации, представленные невынашиванием беременности, задержкой роста плода, преэклампсией и преждевременной отслойкой плаценты в современном акушерстве рассматриваются как плацента опосредованные состояния или большие акушерские синдромы [124, 154, 508]. Объединение их не случайно, все указанные нозологии являются реализацией неполноценной инвазии цитотрофобласта и сопровождаются повышенным образованием тромбина.

Патология плацентации была впервые описана при развитии ПЭ и ЗРП. При гистологическом исследовании плацент этих пациенток определялось отсутствие или неполное ремоделирование спиральных артерий в переходной зоне и в миометрии [153, 155]. Позже, аналогичные изменения в плаценте описаны при самопроизвольном выкидыше в сроке беременности более 12 недель [124, 321] и при преждевременных родах [323, 324].

Несмотря на то, что неполноценная плацентация является единым звеном патогенеза плацента опосредованных состояний, механизмы ее формирования различны и многочисленны [499], и зависят от взаимодействия генов и окружающей среды и/или сложных ген-генных взаимодействий с участием генотипов матери и/или плода [380].

Носительство тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* является доказанным генетически детерминированным фактором риска плацента опосредованных осложнений беременности [225, 241, 291, 296, 313, 335, 338, 355, 356, 446, 453, 455, 473, 479, 497, 516, 524], клиническая реализация которого возможна при воздействии дополнительных факторов риска: возраст матери, соматическая патология, неблагоприятный акушерский анамнез и многое другое [480, 499]. И если патологический генотип *F5L(1691)GA* является неотъемлемым предиктором, то дополнительные, вмешивающиеся факторы, влияющие на течение и исход при каждом эпизоде беременности индивидуальны и не повторимы.

Обобщая результаты ранее проведенных мета-анализов можно сказать, что носительство мутации Лейден приводит к очень небольшому риску (OR) развития плацента опосредованных осложнений, увеличивая его для РРП в 2 раза; для развития ПЭ и ЗРП в 1,5-2,5 и для ПОНРП в 1,8-4,5 раза. Ограничениями представленных исследований и показателей рисков является отсутствие данных о том, с чем связаны предыдущие потери и осложнения беременности у женщин, включенных в анализ.

В нашей работе была проанализирована репродуктивно-значимая проявленность тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* у 520 носительниц мутации Лейден на протяжении 7 лет. Именно данная методология исследования, вероятно, и явилась основной причиной того, что полученные результаты несколько превышают представленные зарубежными коллегами. Так, например, определено, что у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* риск развития РРП увеличивается в 3,9 ($p < 0,0001$); ПЭ в 3,7 ($p < 0,0001$); ЗРП в 3,0 ($p < 0,0001$) и ПР в 5,6 ($p < 0,0001$) раза.

Однако, не несмотря на различные числовые показатели степени риска, справедливости ради, необходимо отметить, что тромбофилический генотип так и остался в ранге факторов, предрасполагающих к развитию РРП, ПЭ, ЗРП и ПР, но далеко их не определяющем. Не продуктивно обсуждать эффекты с отношениями шансов $OR < 2,2$ даже если они высоко статистически значимы. Данное утверждение основано на строгих математических расчетах, иллюстрирующих тот факт, что только в случае значения $OR > 5,4$, маркер переходит в разряд классификаторов, то есть факторов инициирующих заболевание [85].

При изучение дополнительных факторов на фоне которых возможна клиническая реализация генотипа *F5L(1691)GA* нами определено, что риск развития тромбозов увеличивается при наличии у пациентки гипертонической болезни, варикозной болезни нижних конечностей, ожирения и хронических заболеваний верхних дыхательных путей, что согласуется с данными мировых экспертов [175, 362, 492]. В своей работе мы не ограничились расчетом рисков для отдельных нозологий. Путем проведения множественного логистического анализа

определены риски развития ВТЭО у соматически здоровых женщин и на фоне тромбоз-ассоциированной коморбидности. Оказалось, что у здоровых носительниц генотипа *F5L(1691)GA* риск развития тромбозов сопоставим с таковым у нормозиготных пациенток [RR 1,5; 95%CI 0,03-76,5; $p = 0,8269$]. Риск развития острого ВТЭО во время беременности на фоне тромбоз-ассоциированной коморбидности определен как умеренный (AUC = 0,71; 95%CI 0,69-0,73), а риск развития ретромбоза при тех же условиях определен как высокий или очень высокий (AUC = 0,89; 95%CI 0,87-0,93). Полученные данные, по сути, являются математическим отражением рекомендаций королевского колледжа Акушеров и гинекологов по профилактике ВТЭО в антенатальном периоде (2015), в которых риск оценивается путем сложения баллов [438].

Аналогичные данные получены при изучении факторов, являющихся фоном для развития осложнений беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*. Установлено, что возраст старше 35 лет, хронический эндометрит, рецидивирующие репродуктивные потери в анамнезе и экстрагенитальная патология являются условием для развития плацента опосредованных осложнений, что согласуется с общепринятым представлением развития акушерски осложнений [81, 111, 258, 294, 361].

Проведенный многофакторный анализ показал, что переменная «*F5L(1691)GA*» имеет самостоятельное значение в совокупной модели рисков (OR = 2,2), сопоставимое по значению с переменными «гипертензивная болезнь сердца» (OR = 2,2) и «возраст матери старше 35 лет» (OR = 2,5), уступая при этом предиктору «хронический эндометрит» (OR = 3,8).

Более детальный анализ выявил, что у соматически и гинекологически здоровых пациенток с генотипом *F5L(1691)GA* риск развития ПЭ (RR 1,3; $p = 0,3721$) и ЗПП (RR 1,2; $p = 0,5404$) сопоставим с таковым у женщин при генотипе *F5L(1691)GG*. В то же время, на фоне коморбидности частота развития ПЭ увеличивается в 6,7-42,5 раза ($p = 0,0002$), а ЗПП в 4,6-39,1 раза ($p = 0,0004$).

Таким образом, доказано, что носительство тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* является самостоятельным фактором риска развития гестационных

осложнений, который реализуется в условиях коморбидности на фоне хронического эндометрита.

Благоприятное течение беременности определяется успешным функционированием плаценты, которое закладывается в период имплантации, когда происходит процесс синхронного взаимодействия плодного яйца и восприимчивого эндометрия матери [213, 471, 499, 517].

Особенности имплантации, как при физиологическом, так и при патологическом течении беременности, достаточно хорошо освещены гистологами. Так, например, рядом исследователей отмечено, что дезорганизация стенок спиральных артерий эндометриального сегмента начинается до момента инвазии цитотрофобласта и усиливается при его вторжении в сроке беременности 6-8 недель (первая волна цитотрофобластической инвазии) [49]. При этом замещение фибриноидом стенки артерии возникает только при контакте с цитотрофобластом [312, 484]. Также определено, что инвазия цитотрофобласта в миометриальный сегмент спиральных артерий происходит в сроке 17-18 недель, после четырех недель периода «затишья», когда цитотрофобласт находился только в пределах децидуальной оболочки (вторая волна цитотрофобластической инвазии) [422, 425, 426]. Несмотря на то, что «двух волновая концепция» инвазии цитотрофобласта поддерживается не всеми исследователями [152, 450], данный момент имеет принципиальное значение. Пожалуй, только в указанные критические сроки имплантации и плацентации, воздействуя медикаментозно, мы можем вмешаться в диалог плодного яйца и матери [154].

В последующем адекватный приток материнской крови к плаценте зависит от двух факторов: числа спиральных артерий, сообщающихся с интервиллезным пространством [155], и глубиной инвазии цитотрофобласта [422, 381]. Патологическая плацентация характеризуется большим числом спиральных артерий, но отсутствием или недостаточностью их гестационной трансформации [236].

Так, например, у пациенток с ПЭ определяется увеличение числа спиральных артерий с нарушением или отсутствием их гестационного ремоделирования и патологическое отложение фибрина. Преимущественно патологический процесс локализуется в миометральных сегментах спиральных артерий [237, 272, 324, 512]. В плаценте женщин с ПЭ ассоциированной с ЗРП дополнительно определяются обструктивные поражения, такие как тромбоз и атероз [152, 235, 448]. Неполноценное преобразование спиральных артерий и явления обструкции связывают с инфарктами плаценты и ее отслойкой [50, 156].

Необходимо отметить, что если методы гистологической диагностики на сегодняшний день доступны и не противоречат медицинской этике, то исследование молекулярно-клеточных взаимодействий на уровне эмбрионально-маточных структур при прогрессировании беременности доступно только *in vitro* или в эксперименте.

Как известно, процесс имплантации возможен только при сложном, сбалансированном взаимодействии стероидных гормонов, факторов роста (VEGF, PlGF), цитокинов (IL6, IL10, IL11, ФНО- α), молекул адгезии (L-селектин и Е-кадгерин), матриксных металлопротеиназ (MMPs) и модуляторов системы гемостаза (тромбин, *TF*, *PAI-1* и *t-PA*) [213, 374].

На начальном этапе инвазии цитотрофобласт прорастает в капилляры децидуальных клеток, которые экспрессируют два важнейших модулятора гемостатических реакций: тканевой фактор (*TF*) и ингибитор активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*) [366]. При этом уровень тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) активаторов фибринолиза в эндометрии снижается. Экспрессия *TF* в основном осуществляется на мембране клеток эндометрия [365], где и происходит его связывание с фактором VII из маточного кровотока. Комплекс *TF/FVII* стимулирует образование тромбина, который преобразует фибриноген в фибрин, активирует тромбоциты, тем самым запуская каскад свертывания крови и предупреждая развитие геморрагий при трансформации капилляров и спиральных артерий [363, 467].

Ранее было показано, что физиологическая беременность связана с повышенной генерацией тромбина [62, 395], что получило подтверждение и в нашей работе. По данным теста генерации тромбина у нормозиготных женщин [*F5L(1961)GG*] отмечалось значимое усиление способности к образованию тромбина: по «Peak thrombin» – в 1,72 раза ($p < 0,001$), по ЕТР – в 1,58 раза ($p < 0,001$) от ранних сроков беременности к моменту родов. При этом наиболее выраженное усиление способности к образованию тромбина отмечено в первом триместре беременности: по «Peak thrombin» – в 1,56 раза ($p < 0,001$), по ЕТР – в 1,40 раза ($p < 0,001$) относительно аналогичных показателей вне беременности.

В многочисленных исследованиях показано, что нарушение баланса между факторами коагуляции и фибринолиза может привести к неконтролируемой глубине инвазии цитотрофобласта, формированию отслойки хориона, кровотечению и потере беременности [48, 228, 423]. Исходно повышенная генерация тромбина при носительстве мутации Лейден [332, 470] смещает равновесие в сторону гиперкоагуляции и оказывает протективное действие на этапе инвазии цитотрофобласта, предупреждая очень ранние (пре-эмбриотические) репродуктивные потери [214, 311]. Данный факт подтверждается и в нашем исследовании. Анализ неразвивающихся беременностей у носительниц генотипа *F5L(1961)GA* показал, что в 74,8% наблюдений беременность перестает прогрессировать в сроке 8-9 недель и более.

Дальнейшая эндovasкулярная инвазия трофобласта приводит к замещению большей части сосудистого эндотелия и гладкомышечной оболочки спиральных артерий фибриноидом, который образует основную морфологическую структуру артериальных стенок [426]. По сравнению с эндотелиальными клетками трофобласт, выстилающий децидуальные спиральные артерии, обладает пониженной способностью лизировать фибрин, что обусловлено высоким уровнем PAI-1 [478]. Следствием гестационной перестройки спиральных артерий является замена спиральных артерий с высокой резистентностью и малой емкостью на сосуды с низкой сопротивляемостью и высокой емкостью. При этом к

интервиллезному пространству увеличивается приток крови адекватный потребностям растущего и развивающегося фето-плацентарного аппарата [424].

Действие тромбина на этапе имплантации не ограничивается участием в гемостатических реакциях, он также увеличивает экспрессию децидуальными клетками ММПs и IL-8 [363]. Кроме того, в первом триместре тромбин увеличивает синтез sFlt-1 в монослоях децидуальных клеток, свободных от лейкоцитов. При избыточной генерации тромбина уровень sFlt-1 значительно увеличивается, вызывая ишемию плаценты, препятствуя ангиогенезу и ремоделированию децидуальных сосудов [363, 367].

Важную роль в процессе имплантации играют иммунные клетки. Из всех децидуальных популяций лейкоцитов наиболее распространенными являются фенотипически уникальные естественные киллеры (uNK-клетки), количество которых увеличивается в эндометрии в течение 3-5 дней после имплантации, составляя примерно 70% децидуальных лейкоцитов в первом триместре [161, 325]. Будучи источником иммунорегуляторных цитокинов [333], ММПs [400], и ангиогенных факторов (VEGF и PLGF) [279, 346] uNK-клетки опосредуют ремоделирование внеклеточного матрикса, инвазию трофобласта и ангиогенез [527].

Примерно 20% децидуальных лейкоцитов в первом триместре представлено макрофагами [161]. Макрофаги также ответственны за раннее ремоделирование спиральных артерий, производя ММП-9 и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [240]. Кроме того, макрофаги участвуют в апоптозе клеток трофобласта и фагоцитируют дезагрегированные клетки сосудов, тем самым предотвращая высвобождение провоспалительных веществ из апоптотических клеток [103, 484].

Оставшиеся 10-20% децидуальных лейкоцитов представлено Т-клетками [399, 515]. Основной функцией Т-клеток является повышение толерантности к плоду [421].

Таким образом, успех имплантации зависит от тонкого иммунно-гемостазиологического баланса на маточно-эмбриональном уровне. С одной стороны, нарушение взаимодействия любого звена на любом этапе могут вызывать нарушение имплантации [47, 445, 459], с другой, именно провоспалительные цитокины, МППs, тироксиназа и сосудистые факторы роста являются точкой приложения низкомолекулярных гепаринов [216, 223, 231, 383, 485], который потенциально может рассматриваться к назначению с целью профилактики плацента опосредованных состояний в группах высокого риска их развития.

Ранее было представлено, что носительство мутации Лейден характеризуется усилением генерации тромбина [123, 194, 332, 470, 487], что согласуется и данными нашего исследования. При гетерозиготном носительстве мутаций фактор *F5L(1961)GA* отмечается статистически значимое усиление способности к образованию тромбина по сравнению с нормозиготами в течение всей беременности: по ЕТР – в 1,5 раза ($p < 0,001$), по «Peak thrombin» – в 1,4 раза ($p < 0,001$). При этом сохранялось присущее физиологической гестации динамическое повышение генерации тромбина от предгравидарного периода к моменту родов: по ЕТР в 1,4 раза ($p < 0,001$), по «Peak thrombin» – в 1,7 раза ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что повышенная генерация тромбина при носительстве мутации Лейден является результатом нарушения резистентности Va фактора к активированному протеину С [69, 341]. В представленной работе показано, что между АПС-резистентностью (НО) и показателями теста генерации тромбина определена обратная корреляционная связь: для ЭТП – умеренная (коэффициент Пирсона – 0,62; $p < 0,0001$); для «Peak thrombin» – слабая (коэффициент Пирсона – 0,39; $p < 0,0001$), что не противоречит данным A. Antovic (2003) [114].

Тромбин и провоспалительные цитокины взаимодействуя в содружестве, могут ингибировать децидуальную инвазию вневорсинчатого трофобласта и нарушать ремоделирование сосудов [7]. Неглубокая инвазия трофобласта на фоне повышенного уровня тромбина значительно увеличивает синтез sFlt-1, моделируя

антиангиогенное состояние, усиливает ишемию и увеличивает количество макрофагов.

Исследования *in vitro* показали, что макрофаг-индуцируемый фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) блокирует инвазию трофобласта путем усиления апоптоза [440] и путем активации PAI-1 [130], тем самым еще больше снижая инвазивные свойства трофобласта и маточно-плацентарный кровоток, переводя ишемию в гипоксию [486]. В свою очередь гипоксия плаценты замыкает порочный круг нарушений за счет широкого спектра гипоксия-ассоциированных патологических процессов с дальнейшими клиническими проявлениями со стороны матери и плода [7, 445].

Учитывая выше сказанное, можно предположить, что повышенная генерация тромбина наряду с другими биологическими маркерами может потенциально рассматриваться в качестве прогностического критерия развития плацента опосредованных осложнений на этапе имплантации. Однако, в нашей работе при носительстве тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* показатели ТГТ в сроке беременности 7-8 недель в группе женщин с плацента опосредованными осложнениями были сопоставимы с таковыми при физиологическом течении беременности: по ЕТП 2 100 нмоль*мин против 1 999 нмоль*мин соответственно ($p = 0,5832$), по «Peak thrombin» 385 нмоль/л и 370 нмоль/л соответственно ($p = 0,6402$).

Более чувствительным оказался показатель АПС-резистентности по НО. Уже в сроке 7-8 недель медиана показателя была на 19,1% ($p < 0,001$) меньше в группе пациенток с ПЭ (НО = 0,47) и ЗРП (НО = 0,48), относительно беременных с благоприятным течением беременности (НО = 0,56). Значимое нарастание резистентности *FVa* к активированному протеину С в сроке беременности 7-8 недель в группе пациенток с последующим развитием ПЭ и ЗРП подтверждает роль АПС-резистентности в формировании сосудистых и эндотелиальных повреждений на стадии имплантации и плацентации [149, 408, 469].

Применение ROC-анализа при прогнозировании ПЭ и ЗРП по значению АПС-резистентности позволило определить оптимальный порог отсечения

показателя с наилучшей предсказательной способностью, который составил по НО $\leq 0,49$ во всех сроках беременности. Площадь под ROC-кривой (AUC) в сроках беременности 8, 12 и 18 недель для ПЭ и ЗРП иллюстрировала хорошую прогностическую силу и клиническую значимость данного метода. Наилучшие показатели AUC для ПЭ – 0,832 (95%CI 0,765-0,868, $p < 0,0001$), для ЗРП – 0,817 (95%CI 0,767-0,865, $p < 0,0001$) и точность метода (ПЭ – 86,2% и ЗРП – 85,4%) определены при проведении исследования в сроке 7-8 недель.

При повторном проведение логистического анализа с включением предиктора «АПС-резистентность» определено, что нарушение резистентности *FVa* к активированному протеину С (по НО $\leq 0,49$) играет определяющую роль в клинической реализации тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA*. В частности при АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$, риск развития острого тромбоза во время беременности увеличивается в 27,5 раза ($p = 0,0015$) [AUC = 0,85; 95%CI 0,80-0,90; $p < 0,0001$], а ретромбоза в 31,5 раза [AUC = 0,93; 95%CI 0,89-0,98; $p < 0,0001$]. На фоне коморбидности, представленной артериальной гипертензией, избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25) и хроническим эндометритом, данный показатель увеличивает риск развития ПЭ в 6,6 раза ($p = 0,0001$). В представленной модели реализация ПЭ прогнозируется в 90,5% наблюдений, а риск классифицируется как очень высокий (AUC = 0,90; 95%CI 0,87-0,93; $p < 0,0001$).

Риск развития ЗРП при показателе НО $\leq 0,49$ классифицируется как высокий (AUC = 0,83; 95%CI 0,80-0,85; $p < 0,0001$), а реализация прогнозируется в 80,6% наблюдений. Коморбидность на фоне которой формируется как субклинический фенотип (АПС-резистентность), так и клинический (ЗРП) представлена артериальной гипертензией и избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25).

Таким образом, наряду с исследователями, определившими роль вторичной АПС-резистентности в развитие плацента опосредованных состояний [97, 107, 188, 436, 529], нами не только определена причинно-следственная связь между генетически детерминированной, первичной АПС-резистентностью и развитием плацента опосредованных осложнений, но и рассчитаны риски развития последних, в зависимости от соматического фона пациентки.

Необходимо отметить, что по результатам обследования для пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA* также характерно формирование гестационной, вторичной АПС-резистентности, которая накладывается на первичную, достигая максимальной выраженности к 28 неделям гестации. При физиологическом течение беременности при генотипе *F5L(1691)GA* показатель АПС-резистентности к данному сроку снижается на 9,0% ($p < 0,001$), составляя по НО – 0,51; при развитии плацента опосредованных осложнений на 11,9% ($p < 0,001$), при определении НО – 0,42.

Также, именно со срока беременности 28 недель отмечается усиление тромбообразования в группе пациенток с ПЭ и ЗРП, подтвержденное в ТГТ. Показатель медианы «Peak thrombin» в сроке беременности 28 недель составил 425 (95%CI 410-438) нмоль/л, в 32 недели – 430 (95%CI 404-450) нмоль/л и в 37 недель – 466 (95%CI 434-543) нмоль/л против 383 (95%CI 358-406), 359 (95%CI 342-377) и 391 (95%CI 361-413) нмоль/л в соответствующие сроки благоприятно протекающей беременности при носительстве генотипа *F5L(1691)GA*. В каждой точке исследования определена статистическая значимость ($p < 0,0001$).

В представленной работе субклинически проявленный фенотип в виде повышения АПС-резистентности и тромбообразования предшествует клинической картине заболевания (ПЭ или ПОНРП) за 3-4 недели. При этом гемодинамические нарушения (ГН) в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* сопровождали по времени высокую тромбогенность крови на фоне максимально выраженной АПС-резистентности.

В частности, в группе пациенток с показателем АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$ нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока определялись статистически значимо чаще, чем в группе женщин с аналогичным показателем при НО $> 0,5$ (37,9% из 87 против 16,2% из 117 соответственно) [RR = 2,3; 95%CI 1,42-3,81; $p = 0,0007$]. Медиана АПС-резистентности (по НО) имеет минимальные значения при выявлении ГН II степени (НО $< 0,43$; $p = 0,0043$) и ГН III степени (НО $< 0,41$; $p = 0,0045$). Также определено, что между АПС-

резистентностью и показателями кровотока в МА существует обратная корреляционная связь умеренной силы; при этом сила связи выше у показателя СДО МА – $(r) = (-0,47)$, чем у показателя IR МА – $(r) = (-0,30)$, в обоих случаях связь достоверна ($p < 0,0001$).

Аналогичные результаты были получены при изучении показателей теста генерации тромбина. Определено, что показатель медианы ЕТР у пациенток с критическим кровотоком в артерии пуповины (ГН III степени) превышал аналогичный при выявлении ГН II степени на 12,4% ($p = 0,0084$) и при ГН I степени на 28,6% ($p = 0,0084$).

Показатель медианы «Peak thrombin» также коррелировал со степенью ГН в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системах. Так при выявлении ГН III степени он превышал аналогичный при ГН II степени на 6,5% ($p = 0,0045$) и при ГН I степени на 13,3% ($p = 0,0048$).

Полученные данные отчасти отражают и детализируют результаты исследователей, изучающих доплерометрические показатели в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке у беременных – носительниц генетических тромбофилий [192, 212, 334, 505]. При этом, не смотря на разнородность групп, как по критериям включения, так и по получению антикоагулянтной терапии в группах исследования авторы пришли к единому выводу. При носительстве генетических тромбофилий показатели доплерометрии в маточных артериях выше, чем у нормозиготных женщин.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что АПС-резистентность и показатели ТГТ являются объективными фенотипическими предикторами клинической реализации тромбофилического генотипа [*F5L(1691)GA*] в виде ПЭ, ЗРП и ПОНРП. Показатель АПС-резистентности (по НО) является надежным индикатором гестационных осложнений, так как он обобщает и интегрирует действия ряда генетических и приобретенных факторов риска в одном показателе – субклинически проявленный фенотип.

Фенотипическая (субклинически) проявленность тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* не может рассматриваться как единственный фактор

реализации патологических процессов. Однако, его роль в сценарии развития плацента обусловленных осложнений бесспорна, что и подтверждается нашим исследованием.

Критическим, разграничительным критерием норма-патология на доклиническом этапе является показатель АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$, определенный в сроке беременности 7-8 недель; а при показателе медианы по НО $\leq 0,45$ с 28 недель гестации регистрируются объективные данные – нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока. Полученная закономерность позволяет рассматривать выраженность АПС-резистентности в качестве обоснованной предпосылки для проведения гепаринопрофилактики.

В мировой практике использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) неоднократно рассматривалось в качестве профилактики ПЭ и ЗРП в группах высокого риска развития гестационных осложнений. Однако, акцент был сделан не на антикоагулянтные свойства НМГ, а на дополнительные их эффекты в период развития трофобласта [143, 144, 249, 292, 434]. Тем не менее, результаты исследований по гепаринопрофилактике гестационных осложнений у женщин с отягощенным акушерским анамнезом можно считать противоречивыми [119, 270, 274, 310, 378, 380, 441, 451, 513], что, по всей видимости, обусловлено отличающимися в разных исследованиях критериями включения и недостаточной стратификацией пациенток в группы риска с учетом индивидуальных особенностей, а также технологией использования НМГ.

На III этапе нашей работы проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности гепаринопрофилактики плацента опосредованных осложнений у носительниц тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA*.

Сильными сторонами представленного исследования являются: строгая стратификация пациенток при включение в исследование (в работу определены только носительницы мутации *F5L(1961)GA* при выраженной АПС-резистентности (НО $\leq 0,49$)); сроки проведения гепаринопрофилактики (начало с 7-8 недель беременности, период интерстициальной инвазии цитотрофобласта), а также

лабораторный мониторинг эффектов НМГ по оценке особенностей генерации тромбина.

Убедительным доказательством в пользу применения НМГ являются данные об их некоагулянтных свойствах, эффекты которых затрагивают все ключевые моменты имплантации и проявляют себя при взаимодействии с эндотелием кровеносных сосудов и экстравазально.

В частности, имеются данные, подтверждающие влияние гепаринов на инвазию трофобласта посредством синтеза Е-кадгерина, что создаёт механизм, посредством которого гепарин может способствовать дифференциации и подвижности трофобластов [231, 351, 526].

В эксперименте и *in vitro* определено, что НМГ влияет на синтез и концентрацию гепарин-связывающего эпидермального фактора роста (НВ-EGF), особенно в течение первого триместра [142, 198, 218, 292]. Известно, что НВ-EGF индуцирует клеточную пролиферацию и миграцию [349]. В эндометрии экспрессия НВ-EGF стимулируется половыми стероидами, повышая проницаемость сосудов и усиливая процесс децидуализации [245]. Инактивация НВ-EGF металлопротеиназами предотвращает апоптоз цитотрофобласта [115, 308].

Е.А. Hills с соавторами (2006) предположил, что гепарин ингибирует апоптоз в трофобластах и ослабляет активность цистеиновой протеазы каспазы-3, что обеспечивает пролиферацию трофобласта [292].

S.M. Nelson и I.A. Greer (2008) постулировали, что даже в группе женщин без тромбофилии, гепарин, помимо своих антикоагулянтных свойств, модулирует многие физиологические процессы, необходимые для адгезии, миграции и имплантации бластоцисты [404].

Чтобы лучше понять влияние гепарина на клетки эндометрия, Н. Fluhr с соавторами (2010) выделил клетки эндометрия из образцов маток после гистерэктомии, осуществил децидуализацию *in vitro*, а затем инкубировал с нефракционированным гепарином. Гепарин повышал уровни пролактина и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и ингибировал продукцию белка,

связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), тем самым способствуя повышению рецептивности эндометрия [245].

N. DiSimone с соавторами (1999) показали, что у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) НМГ снижает связывание иммуноглобулина G с клетками цитотрофобласта и восстанавливает его инвазивность и дифференцировку [217]. Также показано, что гепарин у беременных с АФС модулирует противовоспалительных реакций путем ингибирования комплемента [136, 257].

C. Zenerino с соавторами (2017) описали механизм, с помощью которого НМГ оказывает противовоспалительное действие на плацентарную ткань. Авторами установлено, что НМГ может менять структуру белков противовоспалительной группы путем снижения экспрессии IL-6 и TNF- α [531].

K. McLaughlin с соавторами (2017) определили, что НМГ обладает эндотелиопротекторным действием за счет стимуляции секреции PlGF из эндотелиальных клеток, в том числе у женщин с высоким риском развития преэклампсии [383].

Понимание того, что точкой приложения нетромботических эффектов НМГ являются иммунные, ангиогенные и гемостатические реакции в период имплантации цитотрофобласта, нами определена первая точка его применения у пациенток с субклинически проявленным фенотипом (АПС-резистентность по НО $\leq 0,49$) – 7-8 недель гестации. При сохраняющейся выраженности АПС-резистентности (по НО $\leq 0,49$) в сроках беременности 18-19 и 27-28 недель проводились повторные курсы гепаринопрофилактики

Целесообразность профилактического назначения НМГ в период имплантации показано R. Piijnenborg и соавторами еще в 1983 году. Авторы обосновали, что терапевтический эффект от назначения гепарина можно ожидать только при его назначении до 18 недель гестации, момента окончания второй волны инвазии цитотрофобласта [426].

Конечными (результатирующими) точками в нашем исследовании определены число случаев ПЭ, ЗРП и ПР. В качестве сурогатных маркеров, позволяющих

осуществлять контроль за гепаринопрофилактикой установлены показатели ТГТ и показатель резистентности *FVa* к активированному протеину С (по НО).

В процессе работы выявлено снижение АПС-резистентности на фоне приема профилактических доз НМГ, что было статистически значимо с 12 недель беременности. В целом, на фоне гепаринопрофилактики найдено снижение АПС-резистентности на 9-14% ($p < 0,05$) по сравнению с беременными не получавшим НМГ. Необходимо отметить, что данный эффект ранее не был отмечен в работах по лабораторному контролю при проведении антикоагулянтной терапии. По всей видимости, отмеченное действие связано с некоагулянтными эффектами НМГ и влиянием на причины, определяющие вторичную составляющую АПС-резистентности генетически не детерминированную.

При анализе показателей ТГТ в случаях применения НМГ определено снижение интенсивности генерации тромбина с 22 недель гестации: по «Peak thrombin» на 9-11% ($p = 0,008$) и по ЕТР – на 4-9% ($p = 0,0125$). Представленный эффект НМГ обусловлен его антикоагулянтным действием и не противоречит результатам исследования А. Selmeczi (2015) [472].

По окончании исследования были проанализированы конечные точки. Показано, что использование профилактической дозы НМГ при проявленном лабораторном фенотипе – АПС-резистентности у носительниц мутации *F5L(1961)GA* со срока беременности 7-8 недель уменьшает абсолютный риск (ARR) развития плацента опосредованных осложнений беременности, включая ПЭ (на 29,5%), ЗРП (на 23,8%) и индуцированные ПР (на 12,6%).

В целом, полученные данные согласуется с результатами других исследователей.

В частности, J.I. de Vries и соавторы (2012) в своей работе, включающей 82 (59,0% от 139 всех включенных) пациентки с генотипом *FVL(1961)GA*, показали положительный эффект от применения НМГ. Применение дальтепарина натрия (ежесуточно в дозе 5 000 МЕ) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (в суточной дозе 75-100 мг) привело к снижению абсолютного риска (ARR) развития ранней преэклампсии (до 34 недель) на 8,7% [95%CI 1,9-15,5; $p = 0,012$] [162].

В наблюдательном исследовании D. Tormene с соавторами (2012) оценил возможную эффективность использования НМГ с или без аспирина в исходах беременности у 1 011 женщин, из которых 416 (41,1% от 1 011) были носительницы мутации *F5L(1961)GA* или *F2(20210)GA*. Большинство пациенток имели осложненный акушерский (36%) или семейный/личный анамнез венозной/артериальной тромбозмболии (28% и 18% соответственно). Авторы пришли к выводу, что использование НМГ снижает риск ранних репродуктивных потерь [OR 0,52; 95%CL 0,29-0,94] и ВТЭО [OR 0,05; 95%CL 0,01-0,21]. Наибольший эффект по числу живорождений отмечен у пациенток с рецидивирующими репродуктивными потерями в анамнезе [OR 0,19; 95%CL 0,05-0,75] [502].

На наш взгляд, клиническая эффективность гепаринопрофилактики у носительниц мутации *F5L(1961)GA* в представленной работе определяется последовательной суммацией неантикоагулянтных и антикоагулянтных эффектов НМГ. Реализация первых осуществляется на этапах имплантации и плацентации, когда посредством воздействия на вышеуказанные клеточно-молекулярные взаимодействия гепарин способствует адекватной инвазии цитотрофобласта и полноценному ремоделированию спиральных артерий. Антикоагулянтный эффект реализуется преимущественно во второй половине беременности, путем снижения интенсивности тромбинообразования и восстановления гемостатического равновесия.

Подводя итог проведенной работе можно отметить следующие моменты. Несмотря на неоднозначное мнение ученых и представителей практической медицины по вопросу целесообразности обследования на носительство генетической тромбофилии Лейден [120, 121, 238, 343, 420] необходимость ее диагностики обоснована с учетом доказанной ассоциации с риском развития не только тромботических, но и гестационных осложнений.

Клиническая реализация тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* обусловлена его субклинически проявленным фенотипом – резистентностью *FVa* к активированному протеину С и повышением генерации тромбина. При этом

критическим, разграничительным критерием норма-патология на доклиническом этапе является показатель АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$; а при показателе медианы по НО $\leq 0,45$ регистрируются объективные данные – нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока.

При стратификации пациенток носительниц генотипа *F5L(1691)GA* в группу проведения гепаринопрофилактики должно учитываться не столько наличие патологического аллеля (А) в гене *F5*, сколько объективный лабораторный маркер – АПС-резистентность, выраженность которого и определяет риск развития гестационных и тромбоэмболических осложнений.

Выявление носительства генотипов *F5L(1961)GA* или *F5L(1961)AA* определяет необходимость включения данных пациенток в регистр «Носители мутации Лейден» с целью проведения первичной и вторичной профилактики тромбоэмболических и акушерских осложнений путем моделирования правильного образа жизни, контроля и коррекции артериального давления, профилактики ожирения, проведения своевременной санации очагов инфекции, проведения предгравидарной подготовки.

ВЫВОДЫ

1. При физиологическом течении беременности вне зависимости от наличия патологического аллеля в позиции 1961 гена *F5* определена активация коагуляционного потенциала крови. К моменту родов уровень фибриногена повышается в 1,82 раза ($p < 0,001$), уровень D-димера увеличивается в 4,70 раза ($p < 0,001$) по сравнению с предгравидарным периодом.

2. У носительниц генотипа *F5L(1691)GA* к моменту родов определено усиление АПС-резистентности по медиане нормализованного отношения (НО) в 1,8 раза ($p < 0,0001$) и усиление способности к образованию тромбина по эндогенному тромбиновому потенциалу – в 1,5 раза ($p < 0,001$), по «Peak thrombin» – в 1,4 раза ($p < 0,001$), в сравнении с генотипом *F5L(1691)GG*.

3. Носительство мутации *Лейден* сопряжено с увеличением риска развития венозных тромбоэмболических осложнений: при генотипе *F5L(1691)AA* в 16,6 раз ($p < 0,0001$), при генотипе *F5L(1691)GA* в 9,3 раза ($p < 0,0001$). Определяющей в реализации тромбоза является степень выраженности резистентности *F5a* к активированному протеину C. При показателе НО $\geq 0,50$ риск развития венозных тромбоэмболических осложнений сопоставим с таковым у пациенток с генотипом *F5L(1691)GG* (RR 1,5; $p = 0,8269$) и расценивается как низкий. При НО $\leq 0,49$, риск развития острого тромбоза увеличивается в 27,5 раза ($p = 0,0015$) и определен как высокий (AUC = 0,85; $p < 0,0001$), ретромбоза – в 31,5 раза ($p = 0,0015$) – очень высокий риск (AUC = 0,93; $p < 0,0001$).

4. Носительство генотипа *F5L(1691)AA* по сравнению с нормозиготой [*F5L(1691)GG*] увеличивает риск развития ранних репродуктивных потерь в 1,8 раза ($p = 0,0393$), преэклампсии в 3,7 ($p = 0,03$), задержки роста плода в 3,1 ($p = 0,0102$) и преждевременных родов в 8,9 раза ($p < 0,0001$). У пациенток с генотипом *F5L(1691)GA* относительно нормозигот [*F5L(1691)GG*] риск ранних репродуктивных потерь увеличивается в 3,9 раза ($p < 0,0001$), преэклампсии

в 3,7 раза ($p < 0,0001$), задержки роста плода в 3,0 раза ($p < 0,0001$) и преждевременных родов в 4,7 раза ($p < 0,0001$).

5. Коморбидность в случае клинической реализации тромбофилического генотипа *F5L(1691)GA* представлена артериальной гипертензией, избыточной массой тела (индекс массы тела >25) и варикозной болезнью нижних конечностей. Коморбидность, обусловленная двумя заболеваниями, увеличивает риск развития преэклампсии в 6,7 раза ($p < 0,0001$), задержки роста плода в 4,6 раза ($p < 0,0001$). При наличии у пациентки трех патологических состояний риск развития преэклампсии больше в 42,5 раза ($p = 0,0002$), задержки роста плода в 39,1 раза ($p = 0,0004$). Риск развития преждевременных родов на фоне коморбидности увеличивается в 5,6 раза ($p < 0,0001$), в том числе за счет преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в 12,9 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с генотипом *F5L(1961)GG*.

6. Характер и тяжесть осложнений беременности у носительниц мутации *F5L(1691)GA* зависит от степени выраженности резистентности к активированному протеину C. При показателе АПС-резистентности по НО $\geq 0,5$ риск развития осложнений беременности сопоставим с таковым у нормозиготных пациенток [*F5L(1961)GG*] (RR 1,3; $p = 0,3721$) и расценивается как низкий. Уровень показателя НО в сроке беременности 7-8 недель в диапазоне $0,49 \rightarrow 0,46$ увеличивает риск развития задержки роста плода в 2,6 раза ($p < 0,0001$), преэклампсии в 3,3 раза ($p < 0,0001$); при определении НО в диапазоне $\leq 0,45$ риск развития задержки роста плода увеличивается уже в 4,7 раза ($p < 0,0001$), а преэклампсии в 4,2 раза ($p < 0,0001$).

7. Развитие тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у носительниц генотипа *F5L(1961)GA* сопряжено с усилением тромбообразования начиная с 28 недель гестации. При показателе эндогенный тромбоновый потенциал в диапазоне ≥ 2600 нмоль $\times$ мин в сроке беременности 28 риск развития тяжелой преэклампсии увеличивается в 2,2 раза ($p < 0,0001$), преждевременной отслойки плаценты в 3,7 раза ($p < 0,0001$). При

показателе «Peak thrombin» в сроке беременности 28 недель в диапазоне ≥ 420 нмоль/л риск развития тяжелой преэклампсии увеличивается в 3,5 раза ($p < 0,0001$), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в 2,6 раза ($p < 0,0001$).

8. Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод II и III степени, определяемые в сроках 28, 32 и 37 недель гестации сопряжены с усиленным тромбинообразованием, подтвержденным в тесте генерации тромбина (медиана эндогенного тромбинового потенциала в диапазоне $\geq 2\ 600$ нмоль $\times$ мин и медиана «Peak thrombin» в диапазоне ≥ 440 нмоль/л) и выраженной АПС – резистентностью (по НО $\leq 0,41$). Выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между показателем резистентности к активированному протеину С и показателем СДО в маточных артериях [$r = (-0,47)$, $p < 0,0001$].

9. Проведение патогенетически обоснованной гепаринопрофилактики у беременных с генотипом *F5L(1691)GA* при выраженной АПС-резистентности (по НО $\leq 0,49$) в сроки беременности 7-8; 18-19 и 27-28 недель приводит к снижению абсолютного риска (ARR) развития преэклампсии на 29,5% ($p = 0,0003$), задержки роста плода на 23,8% ($p = 0,0016$) и частоты досрочного родоразрешения на 12,6% ($p = 0,0242$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследование на носительство мутации Лейден показано на этапе планирования беременности в случаях сочетания отягощенного семейного тромботического анамнеза у родственников первой линии родства до 50 лет и/или репродуктивного анамнеза матери (антенатальные потери, тяжелая преэклампсия) с личным тромботическим анамнезом (одним или более клинических эпизодов тромбоза различной локализации) и/или с личным отягощенным репродуктивным анамнезом (две и более ранние репродуктивные потери до 12 недель беременности; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; тяжелая преэклампсия; антенатальная гибель плода).

2. При стратификации пациенток в группы риска по развитию гестационных осложнений с целью определения тактики последующей персонифицированной патогенетически обоснованной профилактики носительницы мутации *F5L(1961)GA* должны быть обследованы на резистентность фактора *F5a* к активированному протеину *C* (АПС-резистентность) в сроке беременности 7-8 недель.

3. При наступлении беременности пациентки – носительницы генотипа *F5L(1961)GA* должны быть стратифицированы в группы риска по развитию осложнений беременности. Беременные с показателем АПС-резистентности по НО $\leq 0,49$, определенному в сроке беременности 7-8 недель относятся в группу высокого риска развития задержки роста плода ($AUC = 0,83$; $p < 0,0001$) и в группу очень высокого риска по развитию преэклампсии ($AUC = 0,90$; $p < 0,0001$). Беременные с показателем АПС-резистентности по НО $\leq 0,41$, определенному в сроке гестации 27-28 недель относятся в группу очень высокого риска развития тяжелой преэклампсии ($AUC = 0,93$; $p < 0,0001$) и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты ($AUC = 0,92$; $p < 0,0001$).

4. Пациенткам, групп высокого и очень высокого риска по развитию преэклампсии и задержки роста плода при носительстве генотипа *F5L(1961)GA* показано назначение дискретных курсов низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах на протяжении 14 дней в сроки беременности 7-8, 18-19 и 27-28 недель.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	– аденозиндифосфат
АП	– артерия пуповины
АПС	– активированный протеин С
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АФС	– антифосфолипидный синдром
АЧТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
ВБНК	– варикозная болезнь нижних конечностей
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ГБС	– гипертензивная болезнь сердца
ГН	– гемодинамические нарушения
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗРП	– задержка роста плода
ИМТ	– индекс массы тела
КГК	– комбинированные гормональные контрацептивы
МА	– маточная артерия
МЕ	– международные единицы
мл	– миллилитр
НМГ	– низкомолекулярные гепарины
НМО	– непрерывное медицинское образование
НО	– нормализованное отношение
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРВИ	– острая респираторно-вирусная инфекция
ПВ	– протромбиновое время
ПГ	– предгравидарный период
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПР	– преждевременные роды
ПЦР	– полимеразная цепная реакция

ПЭ	– преэклампсия
РРП	– ранние репродуктивные потери
РФМК	– растворимый фибрин-мономерный комплекс
САД	– систолическое артериальное давление
СДО	– систоло-диастолическое отношение
США	– соединенные штаты Америки
ТВ	– тромбиновое время
ТГТ	– тест генерации тромбина
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ХАГ	– хроническая артериальная гипертензия
ХВЗОД	– хронические воспалительные заболевания органов дыхания
ЧХГ	– человеческий хорионический гонадотропин
(A)	– аденин
ARR	– снижение абсолютного риска
AUC	– area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)
(β)	– коэффициент регрессии
Ca ²⁺	– ионы кальция
CER	– абсолютный риск заболевания в группе контроля
CL	– доверительный интервал
EER	– абсолютный риск заболевания в группе исследования
ETP	– эндогенный тромбиновый потенциал
<i>F2</i>	– гена протромбина
<i>F2G(20210)A</i>	– мутация гена протромбина
<i>F5</i>	– ген V фактора
<i>F5L</i>	– мутация Лейдена
<i>F5L(1691)AA</i>	– гомозиготный генотип мутации Лейден
<i>F5L(1691)GA</i>	– гетерозиготный генотип мутации Лейден
<i>F5L(1691)GG</i>	– нормозиготный генотип в отношении <i>FV</i>
<i>FV</i>	– проакцелерин, V фактор свертывания крови
<i>FVa</i>	– активированный V фактор свертывания крови
<i>FVi</i>	– инактивированный V фактор свертывания крови
<i>FVIII</i>	– VIII фактор свертывания крови

<i>FVIIIa</i>	– активированный VIII фактор свертывания крови
<i>FXa</i>	– активированный X фактор свертывания крови
(G)	– гуанин
HELLP	– hemolysis (гемолиз); EL – elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP – low platelet count (тромбоцитопения)
<i>HMGB1</i>	– цитокиновый ген воспаления
IL-1 β	– интерлейкин 1 β
IL-6	– интерлейкин 6
IL-10	– интерлейкин 10
<i>in vitro</i>	– в пробирке
<i>in vivo</i>	– в живом организме
IR	– индекс резистентности
MMPs	– матриксные металлопротеиназы
MPO	– миелопероксидаза
<i>MTHFR</i>	– метилентетрагидрофолатредуктаза
NTT	– число больных необходимых лечить
OR	– отношение шансов
(p)	– уровень значимости
PAI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1 типа
PC	– протеин C
Peak thrombin	– пик тромбина
PlGF	– плацентарный фактор роста
PS	– протеин S
R ²	– коэффициент детерминации
RAGE	– трансмембранный гликопротеин типа I, принадлежащий суперсемейству иммуноглобулинов
ROC	– receiver operating characteristic
RR	– относительный риск
R306	– сайт Arg 306 гена <i>F5</i>
R506	– сайт Arg 506 гена <i>F5</i>
sFlt-1	– растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

<i>TAFI</i>	– активируемый тромбином ингибитор фибринолиза
Th2	– хелперы 2
TIMPs	– тканевой ингибитор металлопротеиназ-1
TNF- α	– фактор некроза опухоли α
t-PA	– тканевой активатор плазминогена
u-PA	– урокиназный активатор плазминогена
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений / Э.К. Айламазян, М.А. Репина, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 3. – С. 3-11., 36.
2. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 4-10.
3. Андреева, М.Д. Вопросы патогенеза и профилактики повторных репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилией (материнская, фетальная) : автореф. дис. ... д-ра мед наук / Андреева М.Д. – М., 2016. – 48 с.
4. Баранов, С.В. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Баркаган, З.С. К методике распознавания и частоте резистентности фактора Va к активированному протеину С / З.С. Баркаган, А.Н. Мамаев, Л.П. Цывкина // Омский научный вестник. – 2005. – Т. 30, № 1. – С. 80-85.
6. Белокриницкая, Т.Е. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у пациенток с преждевременными родами / Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Н.Н. Страмбовская, Д.А. Тарбаева, Н.И. Фролова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – Т. 62, № 3. – С. 14-17.
7. Бицадзе, В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева, Н.А. Макацария, Е.В. Яшенина и др. // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – С. 22-29.
8. Бокерия, Л.А. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы) / Л.А. Бокерия, И.Н. Чичерин. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 96 с.
9. Бокерия, Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений /

- Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко // Флебология. – 2015. – № 4. – С. 1-51.
10. Буштырева, И.О. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, А.В. Ковалева, В.В. Барина, А.Г. Сундеева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 2. – С. 13-18.
 11. Буштырева, И.О. Маточно-плацентарный кровоток в период первой волны инвазии цитотрофобласта при патологическом течении беременности / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, М.В. Левченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 30-33.
 12. Вашукова, Е.С. Наследственная тромбофилия и риск развития гестоза у беременных России / Е.С. Вашукова, А.С. Глотов, Д.Р. Бикмуллина, М.С. Зайнулина, В.С. Баранов // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9, № 11. – С. 39-45.
 13. Воробьева, Н.М. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1 000 пациентов / Н.М. Воробьева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко // Кардиологический вестник. – 2011. – Т. VI (2(XVIII)). – С. 10-15.
 14. Воронин, К.В. Ассоциация первичных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности / К.В. Воронин, Т.А. Лоскутова, Н.В. Давиденко, Н.В. Крячкова // Таврический медико-биологический журнал. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 15-18.
 15. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика лечения : Клинические рекомендации (протокол лечения). – Письмо Минздрава России от 07.06.2016 N 15-4/10/2-3482). – М., 2016. – 32 с.
 16. Галстян, Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 7-21.

17. Гамыркина, Д.Р. Роль генетических полиморфизмов, обуславливающих состояние гиперкоагуляции, в проблеме привычного невынашивания беременности / Д.Р. Гамыркина, Н.А. Воробьева / Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 65, № 1. – С. 51-56.
18. Гипертензивные нарушения во время беременности, родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия : Клинические рекомендации (протокол лечения). – Письмо Минздрава России от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3483. – М., 2016. – 40 с.
19. ГОСТ Р 53022.3 2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. – М., 2009. – 22 с.
20. ГОСТ Р ИСО 24153-2012 Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки. – М., 2014. – 35 с.
21. Гунин, А.Г. Гистология в схемах и таблицах / А.Г. Гунин – М.: Изд-во. Практическая медицина, 2017. – 288 с.
22. Гусина, А.А. Генетические дефекты про- и антикоагулянтных белков как факторы риска венозных тромбозов / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина // Медицинские новости. – 2006. – № 9. – С. 10-14.
23. Давиденко, Н.В. Система гемостаза при невынашивании беременности, ассоциированном с генетическими тромбофилиями / Н.В. Давиденко, Т.А. Лоскутова, К.В. Воронин; Н.В. Крячкова // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 69, № 2. – С. 4-9.
24. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных : Пособие для врачей / Г.М. Дементьева. – Моск. науч.-исслед. ин-т педиатрии и дет. хирургии Министерства здравоохранения Рос. Федерации. – М., 2000. – 25 с.; <https://search.rsl.ru/ru/record/01000659517>.
25. Демьяненко, А.В. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоэмболизма (обзор литературы) / А.В. Демьяненко, С.И. Капустин, В.В. Сорока, П.В. Чечулов //

- www.medline.ru. – 5 сентября 2013. – Т. 14. – С. 819-844. Электронный журнал.
<http://www.medline.ru/public/art/tom14/art66.html>.
26. Джабиева, А.А. Исходы беременности и родов у женщин с угрозой прерывания в I триместре / А.А. Джабиева, А.В. Джабиев, И.М. Ордиянц // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – Т. 6. – С. 66-77.
 27. Дубоссарская, З.М. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности / З.М. Дубоссарская // Здоровье женщины. – 2009. – № 8. – С. 20-22.
 28. Жильцов, И.В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований: практическое руководство / И.В. Жильцов, В.М. Семенов, С.К. Зенькова. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2014. – 153 с.
 29. Зайнулина, М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, № 4. – С. 19-26.
 30. Зайнулина, М.С. Маркеры дисфункции эндотелия и тромбофилии в диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 2. – С. 11-16.
 31. Зайнулина, М.С. Тромбофилия в акушерской практике : учебно-методическое пособие / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, М.Л. Мозговая, Степанян М.Л., Александрова Л.А; под ред. Э.К. Айламазяна, Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2005. – 46 с.
 32. Зайнулина, М.С., Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, Д.Р. Бикмуллина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 1. – С. 18-30.
 33. Калашникова, Е.А. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции / Е.А. Калашникова // Мед. генетика. – 2005. – Т. 4, № 8. – С. 386-390.

34. Капустин, С.И. Наследственная тромбофилия – актуальная проблема современной медицины / С.И. Капустин, М.Н. Блинов, Л.П. Папаян, Е.А. Селиванов // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 183-192.
35. Козинца, Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинца, В.А. Макарова. – М.: Триада-Х, 1997. – 146 с.
36. Кореновский, Ю.В. Сравнение компьютерных программ для проведения описательной статистики / Ю.В. Кореновский, А.В. Кудинов, Е.В. Сузопов, А.В. Поповцева // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 40-44.
37. Кочетов, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных: Методы статистической обработки медицинских данных : Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масенко и др. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
38. Макацария, А.Д. Система протеина С и патологические состояния организма, в частности, в акушерской практике / А.Д. Макацария, Р.А. Абрамян, Д.Х. Хизроева, Г.Р. Абрамян, Р.Р. Абрамян // Медицинская наука Армении. – 2013. – Т. LIII, № 4. – С. 8-21.
39. Макацария, А.Д. Тромбогеморрагические осложнения акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / А.Д. Макацария. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2011. – 1056 с.
40. Макацария, А.Д. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, В.Б. Немировский, З.К. Гадаева и др. // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 6, № 33. – С. 99-109.
41. Макацария, А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.
42. Малышева, О.В. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови / О.В. Малышева, О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко,

- В.С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 1. – С. 21-27.
43. Мамаев, А.Н. Способ диагностики тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора V к активированному протеину С / А.Н. Мамаев, А.П. Момот // патент 2129282 РФ от 27.05.2003.
 44. Мамаев, А.Н. Коагулопатии : руководство для врачей / А.Н. Мамаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
 45. Медведев, М.В. Основы доплерометрии в акушерстве : Практическое пособие для врачей 4-е изд. доп. / М.В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2015. – 80 с.
 46. Мерков, А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика : пособие для врачей / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – М.: Медицина, 1974. – 384 с.
 47. Милованов, А.П. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности / А.П. Милованов, Л.М. Ерофеева, И.А. Золотухина, Н.В. Александрович // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 2. – С. 72-76.
 48. Милованов, А.П. Морфология, характерные сочетания полиморфных генов гемостаза и особенности патогенеза ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности / А.П. Милованов, Н.Б. Кузнецова, И.О. Буштырева // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 5. – С. 3-8; <https://doi.org/10.17116/patol20167853-8>.
 49. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
 50. Милованов, А.П. Патоморфология матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / А.П. Милованов, Н.К. Корнилова, А.С. Фадеев, М.В. Федорова // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, № 1. – С. 25-27.
 51. Милованов, А.П. Плацента – регулятор гемостаза матери / А.П. Милованов, П.А. Кирющенков, Р.Г. Шмаков, А.А. Оразмурадов, М.Т. Хубецева // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 3-6.
 52. Михайлиди, И.А. К вопросу о нарушениях в системе протеина С с разнообразной акушерской патологией в анамнезе у беременных /

- И.А. Михайлиди // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 3. – С. 59-64.
53. Момот, А.П. Гемостатический баланс в разные сроки физиологически протекающей беременности и опасности его срыва / А.П. Момот, Н.И. Фадеева // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 54-60.
54. Момот, А.П. Гипотеза о происхождении высокого уровня d-димеров в поздние сроки физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, И.Ю. Кудинова, В.А. Елыкомов, Н.А. Семенова, К.А. Момот и др. // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 28-30.
55. Момот, А.П. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, И.А. Тараненко, Д.Е. Белозёров, Л.П. Цывкина, Н.И. Фадеева и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, № 5. – С. 58-66. <https://doi.org/10.18411/d-2016-064>.
56. Момот, А.П. Особенности фибринолитических реакций крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, И.Ю. Кудинова, В.А. Елыкомов, Н.А. Семенова, И.В. Молчанова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – Т. 63, № 3. – С. 35-40. <https://doi.org/10.18411/d-2016-068>.
57. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб.: Форма Т, 2006. – 208 с.
58. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 1. – С. 36-48.
59. Момот, А.П. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, П.А. Кирющенков, Д.А. Трухина, И.А. Тараненко, О.П. Томилина и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 46-52.
60. Момот, А.П. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности / А.П. Момот, И.Ю. Кудинова,

- В.А. Елыкомов, Н.А. Семёнова, Д.А. Момот и др. // Доктор.ру. Гематология. – 2016. – Т. 122, №5. – С21-28. <https://doi.org/10.18411/d-2016-059>.
61. Момот, А.П. Способность плазмы крови к образованию тромбина при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А.П. Момот, И.В. Молчанова, Н.А. Семенова, Д.Е. Белозеров, О.П. Томилина и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – Т. 62, № 2. – С. 21-30.
 62. Момот, А.П. Физиологическая беременность – модель несостоявшегося тромбоза / А.П. Момот, И.Ю. Кудинова, Д.Е. Белозеров // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 67, № S3. – С. 297-298.
 63. Момот, А.П. Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, И.А. Тараненко, Л.П. Цывкина, Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк и др. // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2014. – № 2. – С. 20-25. <https://doi.org/10.18411/d-2016-063>.
 64. Момот, А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза / А.П. Момот // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2. – С. 44-52.
 65. Мурашко, А.В. Течение беременности и свертывающая система крови / А.В. Мурашко, Ю.С. Драпкина, Н.С. Королева // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 181-187.
 66. Наместников, Ю.А. Значение теста генерации тромбина в клинической практике / Ю.А. Наместников, О.Г. Головина, Л.П. Папаян // Онкогематология. – 2011. – № 2. – С. 1-3.
 67. Насонов, Е.Л. Антифосфолипидный синдром / Е.Л. Насонов. – М.: Литтер-ра; 2004. – 440 с.
 68. Оразмурадов, А.А. Экстаэмбриональные образования. Диагностика, лечение болезней хориона, плаценты, околоплодной среды и пуповины : учеб. пособие / А.А. Оразмурадов, В.Е. Радзинский, Ч.Г. Гагаев, А.О. Горгидзе. – Москва: РУДН, 2008. – 82 с.

69. Папаян, Л.П. Алгоритм диагностики гемостаза и мониторинг антитромботической терапии : Методические рекомендации / Л.П. Папаян, О.Г. Головина, А.В. Чечеткин, С.С. Бессмельцев, С.И. Капустин и др. – СПб., Агентство «ВиТ-принт», 2016. – 20 с.
70. Папаян, Л. П. Современные представления о механизме регуляции свертывания крови / Папаян Л. П. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 2. – С. 7-11.
71. Папаян, Л.П. Приобретенные ингибиторы факторов свертывания крови / Л.П. Папаян, В.А. Кобилянская, О.А. Смирнова, О.Г. Головина, Т.В. Морозова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 82-87.
72. Папаян, Л.П. Современные перспективы лечения и профилактики тромбоэмболизма / Л.П. Папаян, В.Д. Каргин // Трансфузиология. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 48-64.
73. Преждевременные роды : Клинические рекомендации (протокол лечения). – Письмо Минздрава России от 17 декабря 2013г. №15 – 4\10\2 – 9480. – М., 2013. – 20 с.
74. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 октября 2009 года № 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».
75. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»» (с изменениями и дополнениями 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.)
76. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».
77. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.12.2000 г. № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей».

78. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии : Клинические рекомендации (протокол лечения). – Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3792. – М., 2014. – 32 с.
79. Путилова, Н.В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения / Н.В. Путилова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 31-35.
80. Радзинский, В.Е. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / В.Е. Радзинский, А.А. Милованов, А.А. Оразмуратов, М.Т. Хубецова, В.В. Прозоров и др. // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 1-25.
81. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во ООО «Медиабюро Статус презенс», 2011. – 688 с.
82. Репина, М.А. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и терапии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Вопросы охраны материнства и детства. – 1977. – № 5. – С. 55-59.
83. Репина, М.А. Особенности течения беременности у женщин с наследственными формами тромбофилии / М.А. Репина, Г.Ф. Сумская, Е.Н. Лапина, С.Р. Кузьмина-Крутецкая //Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 2. – С. 3-9.
84. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. Краткое издание. – М: Издательство «Российского Общества Хирургов», 2016 – 60 с.
85. Рубанович, А.В. Теоретический анализ показателей предсказательной эффективности бинарных генетических тестов / А.В. Рубанович, Н.Н. Хромов-Борисов // Экологическая генетика. – 2013. – Т. 1, № 11. – С. 77-90; 288.
86. Сидельникова, В.М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В.М. Сидельникова, Р.Г. Шмаков. – М.: Триада-Х; 2004. – 192 с.

87. Силина, Н.Н. Сопоставление результатов определения уровня D-димера различными методами у женщин с нормально протекающей беременностью / Н.Н. Силина, О.Г. Головина, О.А. Смирнова, А.Е. Николаева, Л.П. Папаян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 6. – С. 74-79.
88. Соколян, А.В. Значение ангиогенного фактора роста в патогенезе гестоза у беременных с варикозной болезнью / А.В. Соколян, А.В. Мурашко, Л.В. Кречетова, М.М. Зиганшина, Г.Т. Сухих // Бюл. exper. биол. – 2008. – Т. 145, № 4. – С. 464-466.
89. Степанов, С.А. Введение в клиническую морфологию плаценты человека / С.А. Степанов, М.И. Исакова, В.А. Миронов, Л.П. Перетятко, А.П. Милованов и др. – Саратов: Издательство Саратовского университета. – 1991. – 168с.
90. Стрижаков, А.Н. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, Е.Г. Пицхелаури, В.С. Белоусова, Н.И. Якушина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 24-31.
91. Тирская, Ю.И. Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода (обзор литературы) / Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина, М.А. Пилипенко, Е.В. Полторака и др. // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т. 66, № 1. – С. 100-106.
92. Тихова, Г.П. Планируем клиническое исследование. вопрос №1: как определить необходимый объем выборки? / Г.П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 57-63.
93. Трифонова, Е.А. Анализ роли наследственной тромбофилии в развитии осложненного течения беременности / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова, В.Н. Сереброва, Ю.К. Бутко и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 337-344.
94. Ушкалова, Е.А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.А. Чухарева // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 4-7.

95. Фетисова, И.Н. Генетические аспекты преэклампсии /И.Н. Фетисова, И.А. Панова, А.И. Малышкина, Е.А. Рокотянская, С.Ю. Ратникова, Е.В. Смирнова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 94-98.
96. Фролов, А.Л. Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / А.Л. Фролов, В.А. Кулаевский, Ф.М. Канева, А.Ж. Гильманов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 24 -28.
97. Фролов, А.Л. Роль врожденной тромбофилии в патогенезе несостоявшегося аборта / А.Л. Фролов, В.А. Кулаевский, Ф.М. Канева, Е.В. Кулаевский // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – S1. – С. 127-132.
98. Халфорд-Князева, И.П. Радзинский В.Е., Самоходская Л.М. Е.Б. Яровая. Генетические маркеры прогнозирования преэклампсии / И.П. Халфорд-Князева, В.Е. Радзинский, Л.М. Самоходская, Е.Б. Яровая. // Доктор.Ру. – 2013. – Т. 85, № 7. – С. 58-66.
99. Ходжаева, З.С. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков, Е.А. Коган, А.И. Щеголев, Н.В. Клименченко и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 25-31.
100. Хромылев, А.В. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия / А.В. Хромылев, А.Д. Макацария // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 27-33. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.27-33>.
101. Шифман, Е.М. Профилактика акушерских осложнений ассоциированных с полиморфизмами генов тромбофилии / Е.М. Шифман, С.В. Баринов, Т.В. Долгих И.В. Медяникова, С.И. Блауман // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 24-28.
102. Шмаков, Р.Г. Исследование системы гемостаза во время беременности и после родов. Краткий протокол / Р.Г. Шмаков, П.А. Кирющенков, А.В. Пырегов, М.А. Виноградова, О.Р. Баев, и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 1-2.

103. Abrahams, V.M. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy / V.M. Abrahams, Y.M. Kim, S.L. Straszewski, R. Romero, G. Mor // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 51, № 4. – P. 275-282.
104. Adler, G. An age-related decrease in factor V Leiden –frequency among Polish subjects / G. Adler, M. Parczewski, E. Czerska, B. Lonieweska // *J Appl Genet.* – 2010. – Vol. 51, № 3. –P. 337-341.
105. Akinbami, A.A. Hematological profile of normal pregnant women in Lagos, Nigeria / A.A. Akinbami, S.O. Ajibola, K.A. Rabi, A.A. Adewunmi, A.O. Dosunmu et.al. // *Int. J. Womens Health.* – 2013. – № 5. – P. 227-232.
<https://doi.org/10.2147/IJWH.S42110>.
106. Al Dieri, R. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time / R. Al Dieri, S. Alban, S. Béguin, H.C. Hemker // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2, № 8. – P. 1395-1401.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00798.x>.
107. Al-Allawi, N.A. Activated protein C resistance and antiphospholipid antibodies in recurrent fetal loss: experience of a single referral center in northern Iraq / N.A. Al-Allawi, M.Y. Shamdeen, Q.O. Mohammed, A.S. Ahmed // *Indian. J. Hematol. Blood. Transfus.* – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 364-369.
108. Albisetti, M. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses / M. Albisetti, A. Moeller, K. Waldvogel, V. Bernet-Buettiker, V. Cannizzaro // *Acta Haematol.* – 2007. – № 117. – P. 149-155.
109. Ali, A. Elevated Factor VIII Levels and Shortened APTT in Recurrent Abortions / A. Ali, P. Mohan, H. Kareem, M.K. Muhammed // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. EC04-EC06.; <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17841.7080>.
110. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 124. Inherited thrombophilias in pregnancy / *Obstet Gynecol.* – 2011.
111. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy / *Obstet.*

- Gynecol. – 2013 – Vol. 122, № 5. – P. 1122-1131.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>.
112. Ananth, C.V. The Normal anticoagulant system and risk of placental abruption: protein C, protein S and resistance to activated protein C / V.C. Ananth, C.A. Nath, C. Philipp // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2010. – Vol. 23, № 12. – P. 1377-1383.
 113. Ananth, C.V. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 / C.V. Ananth, K.S. Joseph, Y. Oyelese, K. Demissie, A.M. Vintzileos // Obstet. Gynecol. – 2005. – № 105. – P. 1084-1088.
 114. Antovic, A. Increased hemostasis potential persists in women with previous thromboembolism with or without APC resistance / A. Antovic, È. ck M. Blomba, K. Bremme, M. Van Rooijen, He S // J. Thromb. Haemost. – 2003. – № 1. – P. 2531-2535.
 115. Armant, D.R. Human trophoblast survival at low oxygen concentrations requires metalloproteinase-mediated shedding of heparin-binding EGF-like growth factor / D.R. Armant, B.A. Kilburn, A. Petkova, S.S. Edwin, Z.M. Duniec-Dmuchowski et al. // Development. – № 133. – P. 751-759. <https://doi.org/10.1242/dev.02237>.
 116. Ataullakhanov, F.I. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications / F.I. Ataullakhanov, E.M. Koltsova, A.N. Balandina, I.I. Serebriyskiy, T.A. Vuimo et al. // Semin. Thromb. Hemost. – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 696-716.
 117. Attanasio, M. Cytokine gene expression in human LPS- and IFN gamma-stimulated mononuclear cells is inhibited by heparin / M. Attanasio, A.M. Gori, B. Giusti, G. Pepe, P. Comeglio et al. // Thromb. Haemost. – 1998. – Vol. 79, № 5. – P. 959-962.
 118. Avagliano, L. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation / L. Avagliano, G.P. Bulfamante, A. Morabito, A. M. Marconi // Journal of Clinical Pathology. – 2011. – № 64. – P. 1064-1068.

119. Badawy, A.M. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology / A.M. Badawy, M. Khiary, L.S. Sherif, M. Hassan, A. Ragab // J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 28, № 3. – P. 280-284. <https://doi.org/10.1080/01443610802042688>.
120. Baglin, T. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia / T. Baglin, E. Gray, M. Greaves // Br. J. Haematol. – 2010. – № 149. – P. 209-220.
121. Baglin, T. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH / T. Baglin, K. Bauer, J. Douketis, H. Buller, A. Srivastava et al. // J. Thromb. Haemost. – 2012. – № 10. – P. 698-702.
122. Baglin, T. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study / T. Baglin, R. Luddington, K. Brown, C. Baglin // Lancet. – 2003. – № 362. – P. 523-526.
123. Baglin, T. Using the laboratory to predict recurrent venous thrombosis // Int. J. Lab. Hematol. – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 333-342. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2011.01345.x>.
124. Ball, E. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion / E. Ball, J.N. Bulmer, S. Ayis, F. Lyall, S.C. Robson // J. Pathol. – 2006. – № 208. – P. 535-542.
125. Bar, J. The placental vascular component in early and late intrauterine fetal death / J. Bar, L. Schreiber, A. Ben-Haroush, H. Ahmed, A. Golan et al. // Thrombosis Research. – 2012. – № 130. – P. 901-905. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.09.013>.
126. Barbour, L.A. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy / L.A. Barbour, J.M. Smith, R.A. Marlar // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – № 173. – P. 1869-1873.
127. Bates, S.M. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S.M. Bates, I.A. Greer, I. Pabinger, S. Sofaer, J. Hirsh //

- Chest. – 2008. – Vol. 133, № 6. – P. 844S-886S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0761>.
128. Bates, S.M. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.M. Bates, I.A. Greer, S. Middeldorp, D.L. Veenstra, A.M. Prabulos et al. // Chest. – 2012. – № 141. – P. e691S-736S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>.
 129. Bauduer, F. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylene tetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics / F. Bauduer, D. Lacombe // Mol. Genet. Metab. – 2005. – № 86. – P. 91-99.
 130. Bauer, S. Tumor necrosis factor-alpha inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures / S. Bauer, J. Pollheimer, J. Hartmann, P. Husslein, J.D. Aplin et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – № 89. – P. 812-822.
 131. Bauersachs, R.M. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women / R.M. Bauersachs, J. Dudenhausen, A. Faridi, T. Fischer, S. Fung et al. // Thromb. Haemost. – 2007. – № 98. – P. 1237-1245.
 132. Baumann, K. Maternal Factor V Leiden and Prothrombin Mutations do not seem to contribute to the occurrence of two or more than two consecutive miscarriages in caucasian patients / K. Baumann, P. Beuter-Winkler, A. Hackethal, T. Strowitzki, B. Toth et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013. – № 70. – P. 518-21. <https://doi.org/doi:10.1111/aji.12144>.
 133. Bellart, J. Endothelial cell markers and fibrinopeptide A to D-dimer ratio as a measure of coagulation and fibrinolysis balance in normal pregnancy / J. Bellart, R. Gilabert, R.M. Miralles, J. Monasterio, L. Cabero // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 1998. – № 46. – P. 17-21. <https://doi.org/10.1159/000009989>.
 134. Bellart, J. Fibrinolysis in normal pregnancy / J. Bellart, R. Gilabert, J. Fontcuberta, M. Borell, R.M. Minalles et al. // J. Perinat. Med. – 1997. – № 25. – P. 368-372.

135. Bergrem, A. Resistance to activated protein C is a risk factor for pregnancy-related venous thrombosis in the absence of the F5 rs6025 (factor V Leiden) polymorphism / A. Bergrem, A.E. Dahm, A.F. Jacobsen, M.C. Mowinckel, L. Sandvik et al. // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 154, № 2. – P. 241-247. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08712.x>.
136. Berker, B. The Role of Low-Molecular-Weight Heparin in Recurrent Implantation Failure: A Prospective, Quasi-Randomized, Controlled Study / B. Berker, S. Taşkın, K. Kahraman, E.A. Taşkın, C. Atabekoğlu et al. // *Fertility and Sterility.* – 2011. – № 95. – P. 2499-2502. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.033>.
137. Bernardi, F. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype / F. Bernardi, E.M. Faioni, E. Castoldi, B. Lunghi, G. Castaman et al. // *Blood.* – 1997. – № 90. – P. 1552-1557.
138. Bertina, R.M. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / R.M. Bertina, B.P.C. Koeleman, T. Koster, F.R. Rosendaal, R.J. Dirven // *Nature.* – 1994. – Vol. 369, № 6475. – P. 64-67. <http://dx.doi.org/10.1038/369064a0>.
139. Bick, R.L. Hereditary and acquired thrombophilic disorders // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2006. – № 12. – P. 125-135.
140. Biron-Andreani, C. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis / C. Biron-Andreani, J.F. Schved, J.P. Daures // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 96, № 1. – P. 14-18.
141. Bleker, S.M. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia / S.M. Bleker, M. Coppens, S. Middeldorp // *Blood. Rev.* – 2014. – Vol. 28. – P. 123-133.
142. Bohlmann, M.K. Effects and Effectiveness of Heparin in Assisted Reproduction // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2011. – Vol. 90. – P. 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.03.004>.

143. Bose, P. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro / P. Bose, S. Black, M. Kadyrov, C. Bartz, A. Shlebak // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – № 91. – P. 2125-2131.
144. Bose, P. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure / P. Bose, S. Black, M. Kadyrov, U. Weissenborn; J. Neulen, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – № 192. – P. 23-30.
145. Bozkurt, M. Troponin I and D-Dimer levels in preeclampsia and eclampsia: prospective study / M. Bozkurt, A.E. Yumru, L. Sahin, S. Salman // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 42, № 1. – P. 26-31. <https://doi.org>.
146. Bramham, K. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy / K. Bramham, A. Retter, S.E. Robinson, M. Mitchell, G.W. Moore, et al. // *Thromb Haemost.* – 2013. – № 110. – P. 550-559.
147. Bremme, K. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium / K. Bremme, E. Ostlund, I. Almqvist, K. Heinonen, M. Blombäck // *Obstet Gynecol.* – 1992. – Vol. 80, № 1. – P. 132-137.
148. Bremme, K.A. 2003. Haemostatic changes in pregnancy / K.A. Bremme // *Best Practice & Research Clinical Haematology.* – 2003. – № 16. – P. 153-168. [https://doi.org/10.1016/S1521-6926\(03\)00021-5](https://doi.org/10.1016/S1521-6926(03)00021-5).
149. Brenner, B. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss / B. Brenner, H. Mandel, N. Lanir, J. Younis, H Rothbart, et al. // *Br J Haematol.* – 1997. – Vol. 97, № 3. – P. 551-554.
150. Brenner, B. Gestational Outcome in Thrombophilic Women with Recurrent Pregnancy Loss Treated by Enoxaparin B / B. Brenner, R. Hoff, Z. Blumenfeld, Z. Weiner, J.S. Younis // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 83, № 5. – P. 693-697.
151. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thromb Res.* – 2004. – Vol. 114, № 5-6. – P. 409-414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>.
152. Brosens, I. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed / I. Brosens, H.G. Dixon, W.B. Robertson // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1977. – № 84. – P. 656-664.

153. Brosens, J.J. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies / J.J. Brosens, R. Pijnenborg, I. Brosens // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – № 187. – P. 1416-1423.
154. Brosens, I. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // *Am J Obstet Gynec.* – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>.
155. Brosens, I.A. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia / I.A. Brosens, W.B. Robertson, H.G. Dixon // *Obstet Gynecol Annu.* – 1972. – № 1. – P. 177-191.
156. Brosens, I.A. Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension / I.A. Brosens // *Clin Obstet Gynaecol.* – 1977. – №.4. – P. 573-593.
157. Brown, R. Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage / R. Brown, R. Gagnon, M.F. Delisle // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2013. – Vol. 35, № 12. – P. 1115-1127.
158. Brownbill, P. Denudations as paracellular routes for alphafetoprotein and creatinine across the human syncytiotrophoblast / P. Brownbill, D. Mahendran, D. Owen, P. Swanson, K.L. Thornburg, et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2000. – Vol. 278, № 3. – P. 677-683. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.3.R677>.
159. Brownfoot, F.C. Soluble endoglin production is upregulated by oxysterols but not quenched by pravastatin in primary Placental and endothelial cells / F.C. Brownfoot, N. Hannan, K. Onda, S. Tong, T. Kaitu'u-Lino // *Placenta.* – 2014. – № 35. – P. 724-731.
160. Bruno, V. Effects of low molecular weight heparin on the polarization and cytokine profile of macrophages and T helper cells in vitro Scientific Reports (IF 4.122) / V. Bruno, J. Svensson-Arvelund, M. Rubér, G. Berg, E. Piccione, et al. // *Pub Date* : 2018-03-08, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22418-2>.
161. Bulmer, J.N. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies / J.N. Bulmer, L. Morrison, M. Longfellow, A. Ritson, D. Pace / *Hum Reprod.* – 1991. – Vol. 6, № 6. – P. 791-798.

162. Be Vries, J.I., van Pampus, M.G., Hague, W.M., Bezemer, P.D. & Joosten, J.H. (2012) Lowmolecular- weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT / // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2012. – № 10. – P. 64-72. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x>.
163. Buyse, F.G. Anticoagulant therapy of patients with repeated placental infarction / F.G. Buyse, B.H. Wormgoor, J.T. Bernard, J. Koudstaal // Obstetrics and gynecology. – 1974. – Vol. 43, № 6. – P. 844-848.
164. Cadroy, Y. Evaluation of APC resistance in the plasma of patients with Q506 mutation of factor V (factor V Leiden) and treated with oral anticoagulants [Letter] / Y. Cadroy, P. Sie, M. Alhenc-Gelas, M. Aiach // Thromb Haemost. – 1995. – № 73. – P. 734-735.
165. Campello, E. Diagnosis and management of factor V Leiden / E. Campello, L. Spiezia, P. Simioni // Expert Rev Hematol. – 2016. – № 9. – P. 1139-1149. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1249364>.
166. Caniggia, I. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta (3) / I. Caniggia, H. Mostachfi, J. Winter, M Gassmann, S.J. Lye, et al. // J Clin Invest. – 2000. – № 105. – P. 577-587.
167. Cao, W. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis / W. Cao, C. Zhao, C. Shen, Y. Wang // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082092> eCollection 2013.
168. Caprini, J.A. Thrombotic Risk Assessment: A Hybrid Approach : [http://www.venousdisease.com/Publications/J.A.Caprini-Hybrid Approach 3-10-05.pdf](http://www.venousdisease.com/Publications/J.A.Caprini-HybridApproach3-10-05.pdf).
169. Carraro, P. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories / P. Carraro // Clin Chem Lab Med. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 382-391.

170. Casas, J.P. Metaanalysis of genetic studies in ischemic stroke: Thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls / J.P. Casas, A.D. Hingorani, L.E. Bautista, P. Sharma // *Arch. Neurol.* – 2004. – № 61. – P. 1652-1661. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1652>.
171. Castaman, G. The factor V HR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis / G. Castaman, E.M. Faioni, A. Tosetto, F. Bernardi // *Haematologica.* – 2003. – № 88. – P. 1182-1189.
172. Castoldi, E. APC resistance: biological basis and acquired influences / E. Castoldi, J. Rosing // *J Thromb Haemost.* – 2010. – № 8. – P. 445-453. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03711.x>.
173. Castoldi, E. Differential effects of high prothrombin levels on thrombin generation depending on the cause of the hyperprothrombinemia / E. Castoldi, P. Simioni, D. Tormene, M.C. Thomassen, L. Spiezia, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5, № 5. – P. 971-979. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02448.x>.
174. Catarino, C. Relationship between maternal and cord blood hemostatic disturbances in preeclamptic pregnancies / C. Catarino, I. Rebelo, L. Belo, P. Rocha-Pereira, S. Rocha, et al. // *Thromb Res.* – 2008. – Vol. 123, № 2. – P. 219-224.
175. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom / *BJOG.* – 2011. – № 118. – P. 1-203.
176. Chaiworapongsa, T. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia / T. Chaiworapongsa, J. Yoshimatsu, J. Espinoza, Y.M. Kim, S. Berman, // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2002 – № 11. – P. 362-367. <https://doi.org/10.1080/jmf.11.6.362.367>.
177. Chan, W.P. Anovelmutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese / W.P. Chan, C.K. Lee, Y.L. Kwong, C.K. Lam, R. Liang // *Blood.* – 1998. – № 91. – P. 1135-1139.

178. Charbit, B. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage / B. Charbit, L. Mandelbrot, E. Samain, G. Baron, B. Haddaoui, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 266-273. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x>.
179. Chen, Y. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester / Y. Chen, X.X. Wu, J. Tan, M.L. Liu, Y.L. Liu, et al. // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 764-770. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.002>.
180. Chen, Y. Potential Value of Coagulation Parameters for Suggesting Preeclampsia During the Third Trimester of Pregnancy / Y. Chen, L. Lin // *Am J Med Sci.* – 2017. – Vol. 354, № 1. – P. 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.03.012>.
181. Chitlur, M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorders / M. Chitlur // *Thromb Res.* – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.03.011>.
182. Choi, J.W. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy / J.W. Choi, S.H. Pai // *Ann Hematol.* 2002. – Vol. 81, № 11. – P. 611-615. <https://doi.org/10.1007/s00277-002-0549-1149>.
183. Christiansen, S.C. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events / S.C. Christiansen, S.C. Cannegieter, T. Koster, J.P. Vandenbroucke, F.R. Rosendaal // *JAMA.* – 2008. – № 293. – P. 2352-2361. <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2352>.
184. Chunilal, S.D. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention / S.D. Chunilal, S.M. Bates // *Thromb Haemost.* – 2009. – № 101. – P. 428-438.
185. Clark P. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy / P. Clark, J. Brennand, J.A. Conkie, F. McCall, I.A. Greer et al. // *Thromb Haemost.* – 1998. – Vol. 79, № 6. – P. 1166-1170.
186. Clark, P. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy / P. Clark, J. Brennand, J.A. Conkie, F. McCall, I.A. Greer, et al. // *Thromb Haemost.* – 1998. – Vol. 79, № 6. – P. 1166-1170.

187. Clark, P. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage / P. Clark, I.D. Walker, P. Langhorne, L. Crichton, A. Thomson, et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, № 21. – P. 4162-4167. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-267252>.
188. Clark, P. The Glasgow Outcome, APCR and Lipid (GOAL) Pregnancy Study: significance of pregnancy associated activated protein C resistance / P. Clark, N. Sattar, I.D. Walker, I.A. Greer // *Thromb Haemost.* – 2001. – Vol. 85, № 1. – P. 30-35.
189. Clark, P. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes / P. Clark, I.D. Walker, L. Govan, O. Wu, I.A. Greer // *Br J Haematol.* – 2008. – № 140. – P. 236.
190. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
191. Cohen, W. Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARseilles-Nimes prediction model / W. Cohen, C. Castelli, P. Suchon, S. Bouvet; M. F. Aillaud, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2014. – № 12. – P. 138-146.
192. Cok, T. Comparison of uterine artery Doppler in pregnant women with thrombophilia treated by LMWHs and without thrombophilia / T. Cok, E. Tarim, C. Iskender // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – Vol. 286, № 3. – P. 575-579. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2327-1>.
193. Coppage, K.H. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke / K.H. Coppage, A.C. Hinton, J. Moldenhauer, O. Kovilam, J.R. Barton, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – № 190. – P. 1331-1334.
194. Couturaud, F. Thrombin generation in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. A pilot study / F. Couturaud,

- J. Duchemin, C. Leroyer, B. Delahousse, J.F. Abgrall, et al. // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99, № 1. – P. 223-228. <https://doi.org/10.1160/TH07-08-0515>.
195. Cui, C. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy / C. Cui, S. Yang, J. Zhang, G. Wang, S. Huang, et al. // *Thromb Res.* – 2017. – № 156. – P. 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>.
 196. Culwell, K.R. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review / K.R. Culwell, K.M. Curtis, M. del Carmen Cravioto // *Obstet Gynecol.* – 2009. – № 114. – P. 341-353.
 197. Cunningham, F.G. Laboratory Values in Normal Pregnancy. Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach. Fifth Ed / FG. Cunningham - Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 2010. – P. 587-595. <http://dx.doi.org/10.1002/9781444323870.app>.
 198. D'Ippolito, S. Emerging nonanticoagulant role of low molecular weight heparins on extravillous trophoblast functions and on heparin binding-epidermal growth factor and cystein-rich angiogenic inducer 61 expression / S. D'Ippolito, R. Di Nicuolo F, Marana, R. Castellani, J Stinson, et al. // *Fertility and Sterility.* – 2012. – № 98. – P. 1028-1036.e1-2.
 199. Dahlbäck, B. APC resistance: What have we learned since 1993? / APC-Resistenz: Was haben wir seit 1993 hinzugelernt? / B. Dahlbäck // *Laboratoriums Medizin.* – 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 21-27. <https://doi.org/10.1515/LabMed.2004.007>.
 200. Dahlback, B. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C / B. Dahlback, M. Carlsson, P.J. Svensson // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1993. – № 90. – P. 1004-1008.
 201. Dahlback, B. Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism / B. Dahlback // *J. Internal Medicine.* – 1995. – № 237. – P. 221-227.
 202. Dalen, J.E. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? / J.E. Dalen // *Am J Med.* – 2008. – № 121. – P. 458-463. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.042>.

203. Davies, J.R. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (PFA-100) and thromboelastograph / J.R. Davies, R. Fernando, SP. Hallworth // *Anesth Analg.* – 2007. – Vol. 104, № 2. – P. 416-420. doi:10.1213/01.ane.0000253510.00213.05.
204. Davis, S.M. Thromboprophylaxis in pregnancy: who and how? / S.M. Davis, D.W. Branch // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2010. – № 37. – P. 333-343.
205. De Jong, G. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia / P.G. De Jong, S. Kaandorp, M. Di Nisio, M. Goddijn, S. Middeldorp // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – № 7. – P. CD004734. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004734.pub4>.
206. De Jong, P.G. ALIFE2 study: low-molecular- weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia – study protocol for a randomized controlled trial / P.G. De Jong, S. Quenby, K.W. Bloemenkamp, B.A. Braams-Lisman, J.P. de Bruin, et al. // *Trials.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 208. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0719-9>.
207. De Ronde, H. Laboratory diagnosis of APC-resistance: a critical evaluation of the test and the development of diagnostic criteria / H. de Ronde, R.M. Bertina // *Thromb Haemost.* – 1994. – № 72. – P. 880-886.
208. De Visser, M.C. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis / M.C. de Visser, F.R. Rosendaal, R.M. Bertina // *Blood.* – 1999. – № 93. – P. 1271-1276.
209. De Wolf, F. The human placental bed: electron microscopy study of trophoblastic invasion of spiral arteries / F. De Wolf, C. De Wolf-Peeters, I. Brosens, W.B. Robertson // *Am J Obstet Gynecol.* – 1980. – № 137. – P. 58-70.
210. Decker, GA. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia / G.A. Decker, J.I.P. de Vries, P.M. Delitzsch, P.C. Huijgens, B.M.E. von Blomberg, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1995. – № 173. – P. 1042-1048.
211. Dehkordi, M.A. Association of Deficiency of Coagulation Factors (Prs, Prc, ATIII) and FVL Positivity with Preeclampsia and/or Eclampsia in Pregnant Women / M.A.

- Dehkordi, A. Soleimani, A. Haji-Gholami, A.K. Vardanjani, S.A. Dehkordi // *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* – 2014. – Vol. 1, № 8 (4). – P. 5-11.
212. Delle Chiaie, L. Doppler velocimetry and thrombophilic screening at middle trimester of gestation: preliminary data / L. Delle Chiaie, D Gramellini, G. Piantelli, C. Manotti, S. Fieni, et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2001. – Vol. 99, № 1. – P. 38-46.
213. Dey, S.K. Molecular cues to implantation / S.K. Dey, H. Lim, S.K. Das, J. Reese, B.C. Paria, et al. // *Endocrine Reviews.* – 2004. – № 25. – P. 341-373. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0020>.
214. Di Nisio, M. Thrombophilia and Outcomes of Assisted Reproduction Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Di Nisio, A.W. Rutjes, N. Ferrante, G.M. Tiboni, F. Cuccurullo, et al. // *Blood.* – № 118. – P. 2670-2678. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-340216>.
215. Di Renzo, G.C. The great obstetrical syndromes / G.C. Di Renzo // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 633-635. <https://doi.org/10.1080/14767050902866804>.
216. Di Simone, N. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors / N. Di Simone, F. Di Nicuolo, M. Sanguinetti, S. Ferrazzani, M.C. D'Alessio, et al. // *Placenta.* – 2007. – № 28. – P. 298-304.
217. Di Simone, N. Low-Molecular Weight Heparin Restores in-vitro Trophoblast Invasiveness and Differentiation in Presence of Immunoglobulin G Fractions Obtained from Patients with Antiphospholipid Syndrome / N. Di Simone, D. Caliandro, R. Castellani, S. Ferrazzani, S. DeCarolis, et al. // *Human Reproduction.* – 1999. – № 14. – P. 489-495. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.2.489>.
218. Di Simone, N. Low-molecular-weight heparins induce decidual heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor expression and promote survival of decidual cells undergoing apoptosis / N. Di Simone N, F. Di Nicuolo, R. Castellani,

- M. Veglia, C. Tersign, et al. / *Fertility and Sterility*. – 2012. – № 97. – P. 169-177.e1.; <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.021>.
219. Diniz, R.D. Liver status in congenital, untreated, isolated GH deficiency / R.D. Diniz, R.M. Souza, R. Salvatori, A. Franca, E Gomes-Santos, et al. // *Endocr Connect*. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 132-137. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0078>.
220. Dissanayake, V.H. Prevalence of genetic thrombophilic polymorphisms in the Sri Lankan population-implications for association study design and clinical genetic testing services / V.H. Dissanayake, L.Y. Weerasekera, C.G. Gammulla, R.W. Jayasekara // *Exp. Mol. Pathol.* – 2009. – Vol. 87, № 2. – P. 159-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.07.002>.
221. Dodd, J.M. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction / J.M. Dodd, A. McLeod, R.C. Windrim, J. Kingdom // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. CD006780. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006780.pub3>.
222. Donnelly, J.C. Circulating pro- and anticoagulant levels in normal and complicated primigravid pregnancies and their relationship to placental pathology / J.C. Donnelly, S.M. Cooley, T.A. Walsh, O.P. Smith, J. Gillan et al. // *J Obstet Gynaecol.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 264-268. <https://doi.org/10.3109/01443615.2012.758694>.
223. Drewlo, S. Heparin promotes soluble VEGF-receptor expression in human placental villi to impair endothelial vegf signaling / S. Drewlo, K. Levytska, M. Sobel, D. Baczyk, S.J. Lye, et al. / *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – № 9. – P. 2486-2497.
224. Drury-Stewart, D.N. Complex Changes in von Willebrand Factor-Associated Parameters Are Acquired during Uncomplicated Pregnancy / D.N. Drury-Stewart, K.W. Lannert, D.W. Chung, G.T. Teramura, J.C. Zimring, et al. // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112935>.
225. Dudding, T. Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis / T. Dudding, J. Heron, A. Thakkestian, E. Nurk, J. Golding, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2008. – № 6. – P. 1868-1875.

226. Dusse, L. Avaliação do dímero D (D-Di) na doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) / L. Dusse, L. Vieira, M. Carvalho // *J Bras Patol Clin.* – 2003. – Vol. 39, № 3. – P. 4.
227. Dykes, A.C. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state / A.C. Dykes, I.D. Walker, A.D. McMahon, S.I. Islam, R.C. Tait // *Br J Haematol.* – 2001. – Vol. 113, № 3. – P. 636-641.
228. Edmonds, D.K. Early embryonic mortality in women / D.K. Edmonds, K.S. Lindsay, J.F. Miller, E. Williamson, P.J. Wood // *Fertil Steril.* – 1982. – № 38. – P. 447-453.
229. Eichinger, S. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden / S. Eichinger, A. Weltermann, K. Philipp, E. Hafner, A. Kaider, et al. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 1999. – № 82. – P. 1232-1236.
230. Ercan, Ş. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters / Ş. Ercan, S. Özkan, N. Yücel, A. Orçun // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, № 8. – P. 983-987. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.940891>.
231. Erden, O. Investigation of the effects of heparin and low molecular weight heparin on E-cadherin and laminin expression in rat pregnancy by immunohistochemistry / O. Erden, A. Imir, T. Guvenal, A. Muslehiddinoglu, S. Arici, et al. // *Human Reproduction.* – 2006. – № 21. – P. 3014-3018. <https://doi.org/10.1093/humrep/del262>.
232. Erez, O. Evidence of maternal platelet activation, excessive thrombin generation, and high amniotic fluid tissue factor immunoreactivity and functional activity in patients with fetal death / O. Erez, F. Gotsch, S. Mazaki-Tovi, E. Vaisbuch, J.P. Kusanovic, et al. // *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine.* – 2009. – № 22. – P. 672-687. <https://doi.org/10.1080/14767050902853117>.
233. Erez, O. High tissue factor activity and low tissue factor pathway inhibitor concentrations in patients with preterm labor / O. Erez, R. Romero, E. Vaisbuch, J.P.

- Kusanovic, S. Mazaki-Tovi, et al. // Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine. – 2010. – № 23. – P. 23-33. <https://doi.org/10.3109/14767050902994770>.
234. Erez, O. The pattern and magnitude of "in vivo thrombin generation" differ in women with preeclampsia and in those with SGA fetuses without preeclampsia / O. Erez, R. Romero, E. Vaisbuch, J.P. Kusanovic, S. Mazaki-Tovi, et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – № 23. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323327>.
235. Erez, O. The change of concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age / O. Erez, R. Romero, J. Espinoza, W. Fu, D. Todem, et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2008. – № 21. – P. 279-287.
236. Espinoza, J. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy / J. Espinoza, R. Romero, M.K. Yeon, J.P. Kusanovic, S. Hassan, et al. // J Perinat Med. – 2006. – № 34. – P. 447-458. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.089>.
237. Espitia, O. [Thrombin generation test] / O. Espitia, M. Fouassier // Rev Med Interne. – 2015. – Vol. 36, № 10. – P. 690-693. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.013>.
238. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group / Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G[A]) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members: Gen Med. – № 13. – P. 67-76.
239. Ewodo, S. [Changes of Von Willebrand factor concentration during pregnancy] / S. Ewodo, C.T. Nguetack, D. Adiogo, E.M. Etong, G. Beyiha // Ann Biol Clin (Paris). – 2014. – Vol. 72, № 3. – P. 292-296. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.0956>. French.

240. Faas, M.M. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia / M.M. Faas, F. Spaans, P. De Vos // *Front Immunol.* – 2014. – № 5. – P. 298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00298>.
241. Facco, F. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis / F. Facco, W. You, W. Grobman // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 6. – P. 1206-1216. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a6e96a>.
242. Farquharson, R.G. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events / R.G. Farquharson, E. Jauniaux, N. Exalto // *Hum Reprod.* – 2005. – № 20. – P. 3008-3011.
243. Federman, D.G. An update on hypercoagulable disorders / D.G. Federman, R.S. Kirsner // *Arch Intern Med.* – 2001. – Vol. 161, № 8. – P.1051-6.
244. Flenady, V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes / V. Flenady, G. Hawley, O.M. Stock, S. Kenyon, N. Badawi // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Iss. 12. – P. CD000246. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000246.pub2>.
245. Fluhr, H. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparins Modulate the Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells / H. Fluhr, J. Spratte, J. Ehrhardt, F. Steinmüller, P. Licht, et al. // *Fertility and Sterility.* – 2010. – № 93. – P. 2581-2587. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.025>.
246. Foka, Z.J. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylene tetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages / Z.J. Foka, A.F. Lambropoulos, H. Saravelos, G.B. Karas, A. Karavida, et al. // *Hum Reprod.* – 2000. – № 15. – P. 458-462.
247. Franco, R.F. Genetic risk factors of venous thrombosis / R.F. Franco, P.H. Reitsma // *Hum Genet.* – 2001. – Vol. 109, № 4. – P. 369-84. <https://doi.org/10.1007/s004390100593>.
248. Friederich, P.W. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis /

- P.W. Friederich, B.J. Sanson, P. Simioni, S. Zanardi, M.V. Huisman, et al. // *Ann Intern Med.* – 1996. – Vol. 15, № 12. – P. 955-960.
249. Ganapathy, R. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion / R. Ganapathy, G.S. Whitley, J.E. Cartwright, P.R. Dash, B. Thilaganathan // *Hum Reprod.* – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 2523-2527.
250. Gao, L.X. [Correlation of Thrombosis and Prothrombotic State with Coagulation Factor V Gene Polymorphism and APCR. HHcy] / L.X. Gao, Q.L. Ding, K.X. Wu, J. Hu, X.F. Wang, et al. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 1850-1855. <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2016.06.043>.
251. Gary, T. High factor VIII activity, high plasminogen activator inhibitor 1 antigen levels and low factor XII activity contribute to a thrombophilic tendency in elderly venous thromboembolism patients / T. Gary, F. Hafner, H. Froehlich, T. Stojakovic, H. Scharnagl, et al. // *Acta Haematol.* – 2010. – № 124. – P. 214-217.
252. Gerhardt, A. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium / A. Gerhardt, R.E. Scharf, I.A. Greer, R.B. Zotz // *Blood.* – 2016. – № 128. – P. 2343-2349. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703728>.
253. Gerhardt, A. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium / A. Gerhardt, R.E. Scharf, M.W. Beckmann, S. Struve, H.G. Bender, et al. // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 10, № 342 (6). – P. 374-380. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002103420602>.
254. Gerotriatas, G.T. Comparison of two functional assays for the determination of activated protein C resistance (APC – resistance). First study in Greece / G.T. Gerotriatas, E. Pithara, P. Van Dreden, P. E. Manris // *Thromb. Haemost.* – 1995. – Vol. 73, № 6. – P. 1365.
255. Gessoni, G. Discordance between phenotype and genotype study in Factor V Leiden carriers: A real life experience / G. Gessoni, S. Valverde, F. Gessoni, F. Manoni // *January.* – 2016. <https://doi.org/10.19186/BC-2016.018>.

256. Ghorbani, M. Comparison of two methods for factor five Leiden detection in patients with thromboembolism / M. Ghorbani, M. Hamidpour, M.R. Nematollahi, H.R. Niazkar // Biomedical Research. – 2018. – Vol. 29. – Issue 8.
257. Girardi, G. Heparin Prevents Antiphospholipid Antibody-Induced Fetal Loss by Inhibiting Complement Activation / G. Girardi, P. Redecha, J.E. Salmon // Nature Medicine. – 2004. – № 10. – P. 1222-1226. <https://doi.org/10.1038/nm1121>.
258. Goetzinger, K.R. Development and validation of a risk factor scoring system for firsttrimester prediction of preeclampsia / K.R. Goetzinger, M.G. Tuuli, A.G. Cahill, G.A. Macones, A.O. Odibo // Am. J. Perinatol. – 2014. – Vol. 31, № 12. – P.1049-56. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371705>.
259. Gohil, R. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls / R. Gohil, G. Peck, P. Sharma // Thromb Haemost. – 2009. – № 102. – P. 360-370. <https://doi.org/10.1160/TH09-01-0013>.
260. Goksever Celik, H. Is blood transfusion necessary in all patients with disseminated intravascular coagulation associated postpartum hemorrhage? / H. Goksever Celik, E. Celik, I. Ozdemir, A. Ozge Savkli, K. Sanli, et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – P. 1-5. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1397125>.
261. Gomes, M.P. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review / M.P. Gomes, S.R. Deitcher // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 11, № 164, № 18. – P. 1965-1976. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.1965>.
262. Gong, J.M. Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period / J.M. Gong, Y. Shen, Y.X. He // J Clin Lab Anal. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 912-917. <https://doi.org/10.1002/jcla.21956>.
263. Goodwin, A.J. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays / A.J. Goodwin, F.R. Rosendaal, K. Kottke-Marchant, E.G. Bovill // Arch Pathol Lab Med. – 2002. – Vol. 126, № 11. – P. 1349-1366. [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2002\)126<1349:AROTTD>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2002)126<1349:AROTTD>2.0.CO;2).

264. Gori, A.M. Cytokine gene expression and production by human LPS-stimulated mononuclear cells are inhibited by sulfated heparin-like semi-synthetic derivatives / A.M. Gori, M. Attanasio, A. Gazzini, L. Rossi, L. Lucarini, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2004. – № 9 – P. 1657-1662.
265. Gray, E. Heparin and low-molecular-weight heparin / E. Gray, B. Mulloy, T.W. Barrowcliffe // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99, № 5. – P. 807-818. <https://doi.org/10.1160/TH08-01-0032>.
266. Greer, I.A. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? / I.A. Greer, B. Brenner, J.C. Gris // *Br J Haematol.* – 2014. – Vol. 165, № 5. – P. 585-99. <https://doi.org/10.1111/bjh.12813>.
267. Griffin, J.H. Activated protein C resistance: molecular mechanisms / J.H. Griffin, M.J. Heeb, Y. Kojima, J.A. Fernández, K. Kojima, et al. // *Thromb Haemost.* – 1995. – Vol. 74, № 1. – P. 444-448.
268. Gris, J.C. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial / J.C. Gris, C. Chauleur, N. Molinari, P. Marès, P. Fabbro-Peray, et al. // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 1053-1061. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0340>.
269. Gris, J.C. High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss / J.C. Gris, I. Quere, H. Dechaud, E. Mercier, C. Pincon, et al. // *Blood.* – 2002. – № 99. – P. 2606-2608. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.7.2606>.
270. Gris, J.C. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder / J.C. Gris, E. Mercier, I. Quere, G. Lavigne-Lissalde, E. Cochery-Nouvellon, et al. // *Blood.* – 2004. – Vol. 103, № 10. – P. 3695-3699. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4250>.
271. Guermazi, S. [Activated protein C resistance and factor V Leiden: clinical interest] / S. Guermazi, R. Znazen // *Pathol Biol (Paris).* – 2011. – Vol. 59, № 5. – P. 281-285. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.05.001>.
272. Guzin, K. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies / K. Guzin, S. Tomruk, Y.A.

- Tuncay, M. Naki, S. Sezginsoy, et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2005. – № 272. – P. 283-288.
273. Haas, F.J. Patients with deep venous thrombosis and thrombophilia risk factors have a specific prolongation of the lag time in a chromogenic thrombin generation assay / F.J. Haas, C. Kluft, D.H. Biesma, R.E. Schutgens // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 506-511. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328347404d>.
274. Haddad, B. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial / B. Haddad, N. Winer, Y. Chitrit, V. Houfflin-Debarge, C. Chauleur et al. // Obstet Gynecol. – 2016. – № 128. – P. 1053-1063. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001673>.
275. Halbmeyer, W.M. Influence of lupus anticoagulant in a commercially available kit for APC-resistance [Letter] / W.M. Halbmeyer, A. Haushofer, R. Schon, M. Fischer // Thromb Haemost. – 1994. – № 72. – P. 643-651.
276. Hale, S.A. Coagulation and Fibrinolytic System Protein Profiles in Women with Normal Pregnancies and Pregnancies Complicated by Hypertension / S.A. Hale, B. Sobel, A. Benvenuto, A. Schonberg, G.J. Badger, et al. // Pregnancy Hypertens. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 152-157. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.01.004>.
277. Han, L. Antepartum or immediate postpartum renal biopsies in preeclampsia/eclampsia of pregnancy: new morphologic and clinical findings / L. Han, Z. Yang, K. Li, J. Zou, H. Li, et al. // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. – Vol. 7, № 8. – P. 5129-5143.
278. Han, L. Blood Coagulation Parameters and Platelet Indices: Changes in Normal and Preeclamptic Pregnancies and Predictive Values for Preeclampsia / L. Han, X. Liu, H. Li, J. Zou, Z. Yang, et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e114488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114488> eCollection 2014.
279. Hanna, J. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface / J. Hanna, D. Goldman-Wohl, Y. Hamani, I. Avraham, C. Greenfield, et al. // Nat Med. – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 1065-1074. <https://doi.org/10.1038/nm1452>.

280. Harrison, P. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function / P. Harrison, I. Mackie, A Mumford, C. Briggs, R. Liesner, et al. // *Br J Haematol.* – 2011. – Vol. 155, № 1. – P. 30-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x>.
281. Haverkate, F. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen / F. Haverkate, M. Samama // *Thromb Haemost.* – 1995. – Vol. 73, № 1. – P. 151-161.
282. Hayashi, M. Blood macrophage colony-stimulating factor and thrombin–antithrombin III complex concentrations in pregnancy and preeclampsia / M. Hayashi, M. Numaguchi, N. Ohkubo, Y. Yaoi // *American Journal of the Medical Sciences.* – 1998. – № 315. – P. 251-257. <https://doi.org/10.1097/00000441-199804000-00007>.
283. Hayashi, M. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia / M. Hayashi, T. Inoue, K. Hoshimoto, H. Negishi, T. Ohkura // *European Journal of Haematology.* – 2002. – № 69. – P. 297-302. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2002.02691.x>.
284. Hedengran, K.K. Large D-Dimer Fluctuation in Normal Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study of 4,117 Samples from 714 Healthy Danish Women / K.K. Hedengran, M.R. Andersen, S. Stender, P.B. Szecsi // *Obstet Gynecol Int.* – 2016. – № 2016. – P. 3561675. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3561675>.
285. Hedner U. Clinical experience with human plasma-derived factor VIIa in patients with hemophilia A and high titer inhibitors / U. Hedner, S. Bjoern, S.S. Bernvil, L. Tengborn, L. Stigendahl // *Haemostasis.* – 1989. – Vol. 19, № 6. – P. 335-343.
286. Heider, A. Fetal Vascular Malperfusion / A. Heider // *Arch Pathol Lab Med.* – 2017. – Vol. 141, № 11. – P. 1484-1489.; <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0212-RA>.
287. Heit, J. A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors / J. A. Heit // *J Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 1611-1617. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01415.x>.

288. Ioannidis, J. Commentary: Grading the credibility of molecular evidence for complex diseases / J. Ioannidis // *International Journal of Epidemiology*. 2006. Vol. 35. – P. 572-577.
289. Hemker, H.C. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma / H. Hemker, P. Giesen, R. Al Dieri, V. Regnault, E. de Smedt, et al. // *Haemost. Thromb.* – 2003. – № 33. – P. 4-15. <https://doi.org/10.1159/000071636>.
290. Hemker, H.C. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system / H.C. Hemker, R. Al Dieri, E. De Smedt, S. Béguin // *Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 96, № 5. – P. 553-561.
291. Hemsworth, E.M. Association Between Factor V Leiden Mutation, Small for Gestational Age, and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.M. Hemsworth, A.M. O'Reilly, V.M. Allen, S. Kuhle, J.K. Brock, et al. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2016. – Vol. 38, № 10. – P. 897-908. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.08.001>.
292. Hills, F.A. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast / F.A. Hills, V.M. Abrahams, González-Timón B., J. Francis, B. Cloke, et al. // *Molecular Human Reproduction*. – 2006. – № 12. – P. 237-243. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal026>.
293. Hoekema, L. Functional properties of factor V and factor Va encoded by the R2-gene / L. Hoekema, E. Castoldi, G. Tans, D. Girelli, D. Gemmati, et al. // *Thromb Haemost.* – 2001. – № 85. – P. 75-81.
294. Hoirisch-Clapauch, S. Markers of insulin resistance and sedentary lifestyle are predictors of preeclampsia in women with adverse obstetric results / S. Hoirisch-Clapauch, P.R. Benchimol-Barbosa // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2011. – Vol. 44, № 12. – P. 1285-1290.
295. Horstkamp, B.S. Activated protein C resistance shows an association with pregnancy-induced hypertension / B.S. Horstkamp, H. Kiess, J. Krämer, H. Riess, W. Henrich, et al. // *Hum Reprod.* – 1999. – Vol. 14, № 12. – P. 3112-3115.
296. Howley, H.E. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction / H.E. Howley,

- M. Walker, M.A. Rodger // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, № 3. – P. 694-708. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.09.011>.
297. Hudecek, J. Factor V Leiden and the Slovak population / J. Hudecek, M. Dobrotová, J. Hybenová, J. Ivanková, V. Melus, // *Vnitr Lek.* – 2003. – Vol. 49, № 11. – P. 845-850.
298. Hunault-Berger, M. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study / M. Hunault-Berger, P. Chevallier, M. Delain, C.E. Bulabois, S. Bologna, et al. // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93, № 10. – P. 1488-1494. <https://doi.org/10.3324/haematol.12948>.
299. Hylckama, A. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence / A. Hylckama, S. Christiansen, R. Luddington, S.C. Cannegieter, F.R. Rosendaal, et al. // *British Journal of Haematology.* – 2007. – № 138. – P. 769-774. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06738.x>.
300. Incebiyik, A. Prevalence of thromogenic gene mutations in women with recurrent miscarriage: A retrospective study of 1,507 patients / A. Incebiyik, N.G. Hilali, A. Camuzcuoglu, H. Camuzcuoglu, H Akbas, et al. // *Obstet Gynecol Sci.* – 2014. – Vol. 57, № 6. – P. 513-517. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.6.513>.
301. Ismail, S.K. Hemostasis in pre-eclampsia / S.K. Ismail, J.R. Higgins // *Semin Thromb Hemost* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 111-117.
302. Jackson, E. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review / E. Jackson, K.M. Curtis, M.E. Gaffield // *Obstet Gynecol.* – 2011. – № 117. – P. 691-703. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820ce2db>.
303. Jacobsen, A.F. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case– control study / A.F. Jacobsen, F.E. Skjeldestad, P.M. Sandset // *J Thromb Haemost.* – 2008. – № 6. – P. 905-912. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x>.

304. Jacobsen, A.F. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms / A.F. Jacobsen, A. Dahm, A. Bergrem, E.M. Jacobsen, P.M. Sandset // *J Thromb Haemost.* – 2010. – № 8. – P. 2443-2449. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04038.x>.
305. James, A.H. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period / A.H. James, V.F. Tapson, S.Z. Goldhaber // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, № 1. – P. 216-219. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.11.037>.
306. James, A.H. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality / A.H. James, M.G. Jamison, L.R. Brancazio, E.R. Myers // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – № 194. – P. 1311-1315. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.008>.
307. James, A.H. Venous thromboembolism in pregnancy / A.H. James // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 326-331. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.184127>.
308. Jauniaux, E. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies / E. Jauniaux, J. Hempstock, N Greenwold, G.J. Burton // *American Journal of Pathology.* – 2003. – № 162. – P. 115-125. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63803-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63803-5).
309. Joly, B. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies / B. Joly, V. Barbay, J.Y. Borg, V. Le Cam-Duchez // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 132, № 3. – P. 386-391.
310. Kaandorp, S.P. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage / S.P. Kaandorp, M. Goddijn, J.A. van der Post, B.A. Hutten, H.R. Verhoeve et al. // *N Engl J Med.* – 2010. – № 362. – P. 1586-1596. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000641>.
311. Kaandorp, S.P. Time to conception and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage / S.P. Kaandorp, T.E. van Mens, S. Middeldorp, B.A. Hutten, M.H. Hof, et al. // *Hum Reprod* – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1146-1152. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu052>.

312. Kam, E.P.Y. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries / E.P.Y. Kam, L. Gardner, Y.W. Loke, A. King // *Hum Reprod.* – 1999. – № 14. – P. 2131-2138.
313. Kamali, M. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis / M. Kamali, S. Hantoushzadeh, S. Borna, H. Neamatzadeh, M. Mazaheriet, et al // *Iranian Biomedical Journal.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 78-89. <https://doi.org/10.22034/ibj.22.2.78>.
314. Kamel, H. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period / H. Kamel, B.B. Navi, N. Sriram, D.A. Hovsepian, R.B. Devereux, et al. // *Engl J Med* – 2014. – Vol. 370, № 14. – P. 1307-1315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311485>.
315. Kamphuisen, P.W. Cardiovascular risk in patients with hemophilia / P.W. Kamphuisen, H. ten Cate // *Blood.* – 2014. – Vol. 123, № 9. – P. 1297-1301. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-453159>.
316. Kane, E.V. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005 / E.V. Kane, C. Calderwood, R. Dobbie, C. Morris, E. Roman, et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2013. – № 169. – P. 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.024>.
317. Karimi S. Evaluation the frequency of factor V Leiden mutation in pregnant women with preeclampsia syndrome in an Iranian population / S. Karimi, M. Yavarian, A. Azinfar, M. Rajaei, M. Azizi Kootenaee // *Iran J Reprod Med.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 59-66.
318. Kearon, C. Antithrombotic therapy for VTE disease / C. Kearon, E.A. Akl, A.J. Comerota, P. Prandoni, H. Bounameaux, et al // *Chest* – 2012. – № 141. – P. e419S–e494S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
319. Kearon, C. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism / C. Kearon, E.A. Akl // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – P. 1794-1801. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-512681>.

320. Khaskheli, M.N. Hepatitis E – A preventable health issue – endangering pregnant women's life and foetal outcomes / M.N. Khaskheli, S. Baloch, A. Sheeba, S. Baloch // J Pak Med Assoc. – 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 655-659.
321. Khong, T.Y. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants / T.Y. Khong, F. De Wolf, W.B. Robertson // Br J Obstet Gynaecol. – 1986. – № 93. – P. 1049-1059.
322. Khong, Y. Defective deep placentation / Y. Khong, I. Brosens // Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2011. – № 25. – P. 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.012>.
323. Kim, Y.M. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes / Y.M. Kim, T. Chaiworapongsa, R. Gomez, E. Bujold, B.H. Yoon, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – № 187. – P. 1137-1142.
324. Kim, Y.M. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes / Y.M. Kim, E. Bujold, T. Chaiworapongsa, R. Gomez, B.H. Yoon, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2003. – № 8 – P. 189:1063-1069.
325. King, A. Uterine leukocytes and decidualization / A. King // Hum Reprod Update. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P.28–36.
326. Kingdom, J. Angiogenic response of placental villi to heparin / J. Kingdom, S. Drewlo // Obstet. Gynecol. – 2011. – № 117. – P. 1375-1383.
327. Kingdom, J.C. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? / J.C. Kingdom, S. Drewlo // Blood. – 2011. – № 118. – P.18: 4780-4788. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-319749>.
328. Kjellberg, U. Increased activation of blood coagulation in pregnant women with the Factor V Leiden mutation / U. Kjellberg, M. van Rooijen, K. Bremme, M. Hellgren // Thromb Res. – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 837-845. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.07.037>.

329. Klajnbard, A. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period / A. Klajnbard, P.B. Szecsi, N.P. Colov, M.R. Andersen, M. Jørgensen, et al. // Clin Chem Lab Med. – 2010. – Vol. 48, № 2. – P. 237-248. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.033>.
330. Knight, M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes / M Knight, UKOSS // BJOG. – 2008. – № 115. – P. 453-461. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01622.x>.
331. Kobayashi, T. Coagulation index to distinguish severe preeclampsia from normal pregnancy / T. Kobayashi, K. Sumimoto, N. Tokunaga, M. Sugimura, T. Nishiguchi, et al. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2002. – № 28. – P. 495-500. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36689>.
332. Kojima, T. [Antithrombin resistance: a new mechanism of inherited thrombophilia] / T. Kojima, A. Takagi, M. Murata, Y. Takagi // Rinsho Ketsueki. – 2015. – Vol. 56, № 6. – P. 632-638. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.56.632>.
333. Koopman, L.A. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential / L.A. Koopman, H.D. Kopcow, B. Rybalov, J.E. Boyson, J.S. Orange, et al. / J Exp Med. – 2003. – Vol. 198, № 8. – P. 1201-1212.
334. Kornacki, J. [Assessment of uterine arteries Doppler in the first half of pregnancy in women with thrombophilia] / J. Kornacki, P. Wirstlein, J. Skrzypczak // Ginekol Pol. – 2012. – Vol. 83, № 12. – P. 916-921.
335. Kosmas, I.P. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis / I.P. Kosmas, A. Tatsioni, P. Ioannidis // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21, № 7. – P. 1221-1228. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000059025.82022.ff>.
336. Koster T. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study / T. Koster, F.R. Rosendaal, H. de Ronde, E. Brief, J.P. Vandenbroucke, et al. // Lancet. – 1993. – № .5 – P. 1503-1506.
337. Kovac, M. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy / M. Kovac, Z. Mikovic, L. Rakicevic, S. Srzentic,

- V. Mandic. et al. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2010. – № 148. – P. 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.09.005>.
338. Kovalevsky, G. Evaluation of the Association Between Hereditary Thrombophilias and Recurrent Pregnancy LossA Meta-analysis / G. Kovalevsky, C.R. Gracia, J.A. Berlin, M.D. Sammel, K.T. Barnhart // *Arch Intern Med*. – 2004. – Vol. 164, № 5. – P. 558-563. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.5.558>.
339. Kovo, M. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications / M. Kovo, L. Schreiber, J. Bar // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. S18-S21. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(13\)70013-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(13)70013-6).
340. Ku, D.H. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies / D.H. Ku, Y.S. Arkel, M.P. Paidas, C.J. Lockwood // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – № 90. – P. 1074-1079. <https://doi.org/10.1160/TH03-02-0119>.
341. Kujovich, J.L. Factor V Leiden thrombophilia / J.L. Kujovich // *Genet Med*. – 2011. – № 13. – P. 1-16. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2>.
342. Kusanovic, J.P. Plasma protein Z concentrations in pregnant women with idiopathic intrauterine bleeding and in women with spontaneous preterm labor / J.P. Kusanovic, J. Espinoza, R. Romero, D. Hoppensteadt, J.K. Nien, et al. // *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*. – 2007. – № 20. – P. 453-463. <https://doi.org/10.1080/14767050701398272>.
343. Kyrle, P.A. Risk assessment for recurrent venous thrombosis / P.A. Kyrle, F.R. Rosendaal, S. Eichinger // *Lancet*. – 2010. – № 376. – P. 032-039.
344. Labarrere, C.A. Factor VIII procoagulant: a marker of fibrinoid necrosis in normal term human placentae / C.A. Labarrere, W.P. Faulk // *J Reprod Immunol*. – 1991. – Vol. 19, № 2. – P. 167-177.
345. Larsen, T.B. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study / T.B. Larsen, H.T. Sørensen, M. Gislum, S.P. Johnsen // *Thromb Res*. – 2007. – № 120. – P. 505-509.

346. Lash, G.E. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy / G.E. Lash, B Schiessl, M Kirkley, B.A Innes, A. Cooper, et al. // *J Leukoc Biol.* – 2006. – Vol. 80, № 3. – P. 572–580. <https://doi.org/10.1189/jlb.0406250>.
347. Lattová, V. [Preeclampsia and thrombin generation test] / V. Lattová, M. Procházka, J. Procházková, J Ulehlová, L. Slavík, et al. // *Ceska Gynekol.* – 2013. – Vol. 78, № 5. – P. 466-472.
348. Le Cam-Duchez, V. Factor V Cambridge mutation and activated protein C resistance assays / V. Le Cam-Duchez, M.H. Chretien, P. Saugier-Weber, J.Y. Borg // *Thromb Haemost.* – 2006. – № 95. – P. 581-583. <https://doi.org/10.1160/TH05-11-0740>.
349. Leach, R.E. Multiple roles for heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor are suggested by its cell-specific expression during the human endometrial cycle and early placentation / R.E. Leach, R. Khalifa, N.D. Ramirez, S.K. Das, J. Wang, et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1999. – № 84. – P. 3355-3363.
350. Lewis, S.J. Measurement of global haemostasis in severe haemophilia: a following factor VIII infusion / S.J. Lewis, E. Stephens, G. Florou, N.J. Macartney, L.S. Hathaway, et al // *Br J Haematol.* – 2007. – Vol. 138, № 6. – P. 775-782. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06722.x>.
351. Li, H.W. Expression of e-cadherin and beta-catenin in trophoblastic tissue in normal and pathological pregnancies / H.W. Li, A.N. Cheung, S.W. Tsao, A.L. Cheung, OWS. // *International Journal of Gynecological Pathology.* – 2003. – № 22. – P. 63-70. <https://doi.org/10.1097/00004347-200301000-00013>.
352. Li, W.J. Efficacy evaluation of D-dimer and modified criteria in overt and nonovert disseminated intravascular coagulation diagnosis / W.J. Li, M. Sha, W. Ma, Z.P. Zhang, Y.J. Wu et al // *Int J Lab Hematol.* – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 51-159. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12467>.
353. Liang, R. Clinical significance of Arg306 mutations of factor V gene / R. Liang, C.K. Lee, M.S. Wat, Y.L. Kwong, C.K. Lam, et al. // *Blood.* – 1998. – № 92. – P. 2599–2600.

354. Lijfering, W.M. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives / W.M. Lijfering, J.L. Brouwer, N.J. Veeger, I. M. Bank, et al. // *Blood*. – 2009. – № 113. – P. 5314-5322. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184879>.
355. Lin J. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis / J. Lin, P. August // *Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 182-192. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000146250.85561.e9>.
356. Linda, A. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review / L.A. Bradley, G.E. Palomaki, J.Bienstock, E. Varga, J.A. Scott. // *Genet Med* – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 39-50. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822e575b>.
357. Lindhoff-Last, E Evidence-based indications for thrombophilia screening / E. Lindhoff-Last, B. Luxembourg // *Vasa*. – 2008. – № 37. – P. 19-30. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.37.1.19>.
358. Lindqvist, P.G. Activated protein C resistance – in the absence of factor V Leiden – and pregnancy / P.G. Lindqvist, P. Svensson, B. Dahlbäck // *J Thromb Haemost*. – 2006. – № 4. – P. 361-366. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01714.x>.
359. Lino, F.L. Thrombophilic mutations and polymorphisms, alone or in combination, and recurrent spontaneous abortion / F.L. Lino, É. Traina, J.A. Barreto, A.F. Moron, R. Mattar // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 365-372. <https://doi.org/10.1177/1076029613520465>.
360. Lipets, E.N. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk / E.N. Lipets, F.I. Ataullakhanov // *Thromb J*. – 2015. – Vol. 13, № 1 – P. 4. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0038-0>.
361. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2013. – Vol. 209, № 6. – P. 544.e1-544.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>.

362. Liu, S. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada / S. Liu, J. Rouleau, K.S. Joseph, R. Sauve, R.M. Liston, et al. // J Obstet Gynaecol Can. – 2009. – № 31. – P. 611-620. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34240-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34240-2).
363. Lockwood, .CJ. Involvement of human decidual cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abruption / C.J. Lockwood, M. Paidas, W.K. Murk, U.A. Kayisli, A. Gopinath, et al. // Thromb Res. – 2009. – Vol. 124, № 5. – P. 516-520. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.07.017>.
364. Lockwood, C.J. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system / C.J. Lockwood // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2006. – № 49. – P. 836-843. <https://doi.org/10.1097/01.grf.0000211952.82206.16>.
365. Lockwood, C.J. Progesterin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidual cells / C.J Lockwood, W. Murk, U.A. Kayisli, L.F. Buchwalder, S.T. Huang, et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 2164-2170. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0065>.
366. Lockwood, C.J. The decidua regulates hemostasis in human endometrium / C.J. Lockwood, G. Krikun, F. Schatz // Semin Reprod Endocrinol. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 45-51. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1016211>.
367. Lockwood, C.J. Thrombin regulates soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) expression in first trimester decidua: implications for preeclampsia / C.J. Lockwood, P. Toti, F. Arcuri, E. Norwitz, E.F. Funai, et al. // Am J Pathol. – 2007. – № 170. – P. 1398-1405. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060465>.
368. Lopez-Jimenez, F. La interpretacion de los ensayos clinicos negatovos / F. Lopez-Jimenez, D. Pniagua, G.A. Lamas // Rev. Invest. Clin. – 1998. – Vol. 50, № 5. – P. 435-440.
369. Loukidi, B. Thrombosis factors and oxidant/antioxidant markers in obese and hypertensive women during pregnancy / B. Loukidi, H. Merzouk, S.A. Merzouk, N. Malti, K. Taouli, et al. // Blood Press. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 242-249. <https://doi.org/10.3109/08037051.2015.1032517>.

370. Luna-Záizar, H. Thrombin generation and international normalized ratio in inherited thrombophilia patients receiving thromboprophylactic therapy / H. Luna-Záizar, A.I. González-Moncada, E.L. Padilla-López, A.C. Ramírez-Anguiano, F.P. Pacheco-Moisés, et al. // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 136, № 6. – P. 1291-1298. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.10.026>.
371. Lunghi, B. Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma / B. Lunghi, L. Iacoviello, D. Gemmati, M.G. Dilasio, E. Castoldi, et al. // *Thromb Haemost.* – 1996. – № 75. – P. 45-48.
372. Lykke, J.A. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort / J.A. Lykke, L.A. Bare, J. Olsen, R. Lagier, A.R. Arellano, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 1320-1325. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x>.
373. Macey, M.G. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia / M.G. Macey, S. Bevan, L. Alam, L. Verghese, S. Agrawal, et al. // *Thromb Res.* – 2010. – Vol. 125. – № 3. – P. e76-81. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.09.013>.
374. Mackenzie, A.P. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression / A.P. Mackenzie, F. Schatz, G. Krikun, E.F. Funai, S. Kadner, et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2004. – № 191. – P. 1996-2001. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.003>.
375. Mahieu B, Jacobs N, Mahieu S, et al. Haemostatic changes and acquired activated protein C resistance in normal pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2007. – Vol. 18, № 7. – P. 685-688.
376. Mahmoodi, B.K. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin / B.K. Mahmoodi, J.L. Brouwer, M.K. ten Kate, W.M. Lijfering, N.J. Veeger, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2010. – № 8. – P. 1193-1200.

377. Many, A. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia / A. Many, L. Schreiber, S. Rosner, J.B. Lessing; A. Eldor; et al. // *Obstet Gynecol.* – 2001 – Vol. 98, № 6. – P. 1041-1044. <https://doi.org/10.1097/00006250-200112000-00010>.
378. Martinelli, I. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial / I. Martinelli, P. Ruggerenti, I. Cetin, G. Pardi, A. Perna, et al. // *Blood.* – 2012. – № 119. – P. 3269–3275. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-391383>.
379. Martinelli, I. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia / I. Martinelli, C. Legnani, P. Bucciarelli, E. Grandone, V. De Stefano et al. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2001. – № 86. – P. 800-803.
380. Mastrolia, S.A. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes / S.A. Mastrolia, M. Mazor, G. Loverro, V. Klaitman, O. Erez // *PeerJ.* – 2014. – № 18. – P. 2:e653. <https://doi.org/10.7717/peerj.653>.
381. Matijevic, R. Spiral artery blood flow in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester / R. Matijevic, J.W. Meekins, S.A. Walkinshaw, J.P. Neilson, I.R. McFadyen // *Obstet Gynecol.* – 1995. – № 86. – P. 289-292.
382. Mayhew, T.M. A stereological method for testing whether or not there is random deposition of perivillous fibrin-type fibrinoid at the villous surface: description and pilot applications to term placentae / T.M. Mayhew, C. Bowles, G. Orme // *Placenta.* – 2000. – Vol. 21, № 7. – P. 684-692.
383. McLaughlin, K. Low Molecular Weight Heparin Improves Endothelial Function in Pregnant Women at High Risk of Preeclampsia / K. McLaughlin, D. Baczyk, A. Potts, M. Hladunewich, J.D. Parker, et al. // *Hypertension.* – 2017 – Vol. 69, № 1. – P. 180-188. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298>.
384. Medical eligibility criteria for contraceptive use – 3rd ed., World Health Organization, 2004; ISBN 92 4 156266 8 (NLM classification: WP 630).

385. Mejía, J.C. Endogenous thrombin potential in Behçet's disease: relationship with thrombosis and anticoagulant therapy / J.C. Mejía, G. Espinosa, D. Tàssies, J.C. Reverter, R. Cervera // *Clin Exp Rheumatol.* – 2014. – Vol. 32, № 84. – P. S67-71.
386. Mekaj, Y. Prevalence and role of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies and activated protein C resistance in Kosovo women with recurrent pregnancy loss during the first trimester of pregnancy / Y. Mekaj, S. Lulaj, F. Daci, N. Rafuna, E. Miftari, et al. // *J Hum Reprod Sci.* – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 224-229. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170407>.
387. Mello, G. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women / G. Mello, E. Parretti, C. Fatini, C. Riviello, F. Gensini, et al. // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 86-91. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3>.
388. Meng, J. Prenatal predictors in postpartum recovery for acute fatty liver of pregnancy: experiences at a tertiary referral center / J. Meng, S. Wang, Y. Gu, H. Lv, J. Jiang, et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2016. – Vol. 293, № 6. – P. 1185-1191. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3941-5>.
389. Mercer, B.M. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing / B.M. Mercer, R.L. Goldenberg, P.J. Meis, A.H. Moawad, C. Shellhaas, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – № 183. – P. 738-745.
390. Midderdorp, S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? / S. Midderdorp // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 276-282. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02501.x>.
391. Miller, J.F. Fetal loss after implantation. A prospective study / J.F. Miller, E. Williamson, J. Glue, Y.B. Gordon; J.G. Grudzinskas, et al. // *Lancet.* – 1980. – № 2. – P. 554-556.
392. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin,

- T. Atsumi, D.W. Branch, R.L. Brey, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
393. Moll, S. Who should be tested for thrombophilia? / S, Moll // *Genet Med.* – 2011. – № 13. – P. 19-20. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088189>.
394. Momot, A. The Risk Factors of Thrombogenic, Thrombophilia, and the Principle for Heparin Prophylaxis in Personalized Medicine. In: Özcan Başaran, Murat Biteker editors. *Anticoagulation Therapy* / A. Momot, I Taranenko, L. Tsyvkina, N. Semenova, I. Molchanova // Croatia: InTech. – 2016. – P. 47-67.
395. Momot, A.P. The Dynamics of the hemostatic Parameters in Physiological Pregnancy and After Delivery / A.P. Momot, N.A. Semenova, D.E. Belozarov, D.A. Trukhina, I.Y. Kudinova // *J Hematol Blood Transfus Disord.* – 2016. – № 3. – P. 005. <https://doi.org/10.18411/d-2016-058>.
396. Mosnier, L.O. The cytoprotective protein C pathway / L.O. Mosnier, B.V. Zlokovic, J.H. Griffin // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, № 8. – P. 3161-3172. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-003004>.
397. Müllers, S.M. Altered Platelet Function in Intrauterine Growth Restriction: A Cause or a Consequence of Uteroplacental Disease? / S.M. Müllers, N. Burke, K. Flood, J. Cowman, H. O'connor, et al. // *Am J Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 8. – P. 791-799. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572428>.
398. Nakashima, A. Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors / A. Nakashima, T. Kobayashi, T. Terao // *Gynecol Obstet Invest.* – 1996. – Vol. 42, № 2. – P. 95-101. <https://doi.org/10.1159/000291899>.
399. Nancy, P. T cell behavior at the maternal-fetal interface / P. Nancy, A. Erlebacher // *Int J Dev Biol.* – 2014. – Vol. 58, № 2–4. – P. 189-198. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140054ae>.
400. Naruse, K. Localization of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitors for MMPs (TIMPs) in uterine natural killer cells in early human pregnancy / K. Naruse, G.E. Lash, B.A. Innes, H.A Otun; F.S.Roger, et al. // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 553-561.

401. National Clinical Guideline Centre (UK) Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing. / London: Royal College of Physicians. – 2012.
402. Nazli, H. Thrombophilia investigation in Pakistani women with recurrent pregnancy loss / H.Nazli, S. Tahir, K. Nazeer, N. Arshi // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 121-125. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01925.x>.
403. Nelson, D.M. Trophoblast interaction with fibrin matrix. Epithelialization of perivillous fibrin deposits as a mechanism for villous repair in the human placenta / D.M. Nelson, E.C. Crouch, E.M Curran, D.R. Farmer // Am J Pathol. – 1990. – Vol. 136, № 4. – P. 855-865.
404. Nelson, S.M. The Potential Role of Heparin in Assisted Conception / S.M. Nelson, I.A. Greer // Human Reproduction Update. – 2008. – № 14. – P. 623-645. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn031>.
405. Nicolaes, G.A.F. Activated protein C resistance (FV(Leiden)) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states / G.A.F. Nicolaes, B. Dahlback // Hematol. Oncol. Clinics of North Amer. – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 37-61.
406. Nicolaides, A. Thrombophilia / A. Nicolaides, J. Fareed, A. K. Kakkar, A.J. Comerota, S. Z. Goldhaber, et al. // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis – 2013. – № 19 – P. 177-187. <https://doi.org/10.1177/1076029612474840m>.
407. Nicolaides, A.N. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement / A.N. Nicolaides, J. Fareed, A.K. Kakkar, A.J. Comerota, S.Z. Goldhaber, et al. // Int Angiol. – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 111-260.
408. Nojima, J. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism / J. Nojima, H. Kuratsune, E. Suehisa, Y. Iwatani, Y. Kanakura // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51, № 3. – P. 545-552. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2004.043414>.

409. Norström, E. Functional haracterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge / E. Norström, E. Thorelli, B. Dahlbäck // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 524-530.
410. Orlikowski, C.E. Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia / C.E. Orlikowski, D.A. Rocke, W.B. Murray, E. Gouws, J. Moodley, et al. // *Br J Anaesth*. – 1996. – Vol. 77, № 2. – P. 157-161.
411. Osman, O.M. Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women / O.M. Osman, N.N. Abulata // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – № 5. – P. 251-258. <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.55037>.
412. Pabinger, I. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism / I. Pabinger, H. Grafenhofer, P.A. Kyrle, P. Quehenberger; C. Mannhalter; et al. // *Blood*. – 2002. – Vol. 100, № 3. – P. 1060-1062.
413. Paidas, M.J. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. / M.J. Paidas, D.H Ku, M.J. Lee, S. Manish, A. Thurston, et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – № 3. – P. 497-501. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01158.x>.
414. Palta, A. Thrombocytopenia in pregnancy / A. Palta, P. Dhiman // *J Obstet Gynaecol*. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 146-152. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1041893>.
415. Panteleev, M.A. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects / M.A. Panteleev, H.C. Hemker // *Thromb J*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 5. <https://doi.org/10.1186/s12959-014-0032-y>.
416. Panteleev, M.A. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion / M.A. Panteleev, N.M. Dashkevich, F.I. Ataullakhanov // *Thromb Res*. – 2015. – Vol. 136, № 4. – P. 699-711. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.025>.
417. Pasquier, E. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial / E Pasquier, L. de

- Saint Martin, C. Bohec, C. Chauleur, F. Bretelle, et al. // *Blood*. – 2015. – Vol. 125, № 14. – P. 2200-2205. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-610857>.
418. Pepys, M.B. The renaissance of C reactive protein : It may be a marker not only of acute illness but also of future cardiovascular disease / M.B.Pepys, A. Berger // *Br. Med. J.* – 2001. – Vol. 322, № 7277. – P. 4-5.
419. Perez Botero, J. Diagnostic Testing Approaches for Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden: A Comparison of Institutional and National Provider Practices / J. Perez Botero, J.A. Majerus, A.K. Strege, R.D. Johnson, D. Chen et al. // *Am J Clin Pathol.* – 2017. – Vol. 147, № 6. – P. 604-610. <https://doi.org/10.1093/ajcp/afx033>.
420. Pernod, G. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline / G. Pernod, C. Biron-Andreani, P.E. Morange, F. Boehlen, J Constans, et al // *J Mal Vasc.* – 2009. – № 34. – P. 156-203. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2009.02.005>.
421. Piccinni, M.P. T cell tolerance towards the fetal allograft / M.P. Piccinni // *J Reprod Immunol.* – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.01.006>.
422. Pijnenborg, R. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy / R. Pijnenborg, J.M. Bland, W.B. Robertson // *Placenta.* – 1981. – № 2. – P. 303-316.
423. Pijnenborg, R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruysse, M. Hanssens // *Placenta.* – 2006. – № 27. – P. 939-958. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.12.006>.
424. Pijnenborg, R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruysse, M. Hanssens // *Placenta.* – 2006. – № 27. – P. 939-958.
425. Pijnenborg, R. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy / R. Pijnenborg, G. Dixon, W.B. Robertson, I. Brosens // *Placenta.* – 1980. – № 1. – P. 3-19.

426. Pijnenborg, R. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy / R. Pijnenborg, J.M. Bland, W.B. Robertson, I. Brosens // *Placenta*. – 1983. – № 4. – P. 397-413.
427. Pinheiro Mde, B. D-dimer in preeclampsia: systematic review and meta-analysis / B. Pinheiro Mde, D.R. Junqueira, F.F. Coelho, L.G. Freitas, M.G. Carvalho, et al. // *Clin Chim Acta*. – 2012. – № 414. – P. 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.08.003>.
428. Pomp, E.R. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study / E.R. Pomp, A.M. Lenselink, F.R. Rosendaal, C.J. Doggen // *J Thromb Haemost*. – 2008. – № 6. – P. 632-637.
429. Poort, S.R. A common genetic variation in the 3-prime-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S.R. Poort, F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma, R.M. Bertina // *Blood*. – 1996. – № 88. – P. 3698-3703.
430. Price, D.T Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective / D.T. Price, P.M. Ridker // *Ann Intern Med*. – 1997. – № 127. – P. 895-903.
431. Poulou, L.S. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk / L.S. Poulou, P.D. Ziakas, M. Pavlou, E. Zintzaras // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2015. – № 191 – P. 106-111. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005.
432. Prochazka, M. Markers of endothelial activation in preeclampsia / M. Prochazka, J. Procházková, M. Lubušský, R. Pilka, J. Úlehlová et al. // *Clin Lab*. – 2015. – Vol. 61, № 1–2. – P. 39-46.
433. Public Health England. Maternal Obesity. Trends in the UK [http://www.noo.org.uk/NOO_about_obesity/maternal_obesity/uk_trends]. Accessed 2014 Dec 18.
434. Quenby, S. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function / S. Quenby, M.S. Mountfield, J.E. Cartwright, G.S. Whitley, G. Vince // *Obstet Gynecol*. – 2004. – № 104. – P. 354-361.

435. Rahman, R. Role of D-dimer in determining coagulability status in pre-eclamptic and normotensive pregnant women / R. Rahman, K. Begum, L. Khondker, N.I. Majumder, K. Nahar // *Mymensingh Med J.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 115-120.
436. Rai, R. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1 000 women with recurrent miscarriage / R. Rai, A. Shlebak, H. Cohen, M. Backos, Z. Holmes et al. // *Hum Reprod.* – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 961-965.
437. Redline, R.W. Placental diagnostic criteria and clinical correlation – a workshop report / R.W. Redline, D. Heller, S. Keating, J. Kingdom // *Placenta.* – 2005. – Vol. 26, Suppl. A. – P. S114-S117. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.02.009>.
438. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. April 2015.
439. Rees, D.C. World distribution of factor V Leiden / D.C. Rees, M. Cox, J.B. Clegg // *Lancet.* – 1995. – № 346. – P. 1133-1134.
440. Reister, F. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women / F. Reister, H.G. Frank, J.C. Kingdom, W. Heyl, P. Kaufmann et al. // *Lab Invest.* – 2001. – № 81. – P. 1143-1152.
441. Rey, E. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial / E. Rey, P. Garneau, M. David, R. Gauthier, L. Leduc et al. // *J Thromb Haemost.* – 2009. – № 7. – P. 58-64.
442. Ridker, P.M. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening / P.M. Ridker, J.P. Miletich, C.H. Hennekens, J.E. Buring // *JAMA.* – 1997. – № 277. – P. 1305-1307.
443. Ridker, P.M. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism / P.M. Ridker, J.P. Miletich, M.J. Stampfer, S.Z. Goldhaber, K. Lindpaintner, et al. // *Circulation.* – 1995 – Vol. 92, № 10. – P. 2800-2802.
444. Ridker, P.M. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men /

- P.M. Ridker, C.H. Hennekens, K. Lindpainter, M.J. Stampfer, P.R. Eisenberg, et al. // *N Engl J Med.* – 1995. – № 332. – P. 912-917.
445. Roberts, J.M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / J.M. Roberts, C.A. Hubel // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30 (Suppl.). – P. 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009>.
446. Robertson, L. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review / L. Robertson, O. Wu, P. Langhorne, S. Twaddle, P. Clark et al. // *British Journal of Haematology.* – 2005. – № 132. – P. 171-196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x>.
447. Robertson, L. Thromboembolism in pregnancy / L. Robertson, I. Greer // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2005 – Vol. 17. – № 2. – P. 113-116.
448. Robertson, W.B. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy / W.B. Robertson, I. Brosens, H.G. Dixon // *J Pathol Bacteriol.* – 1967. – № 93. – P. 581-592.
449. Robinson, H.E. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity / H.E. Robinson, C.M. O'Connell, K.S. Joseph, N.L. McLeod // *Obstet Gynecol.* – 2005. – № 106. – P. 1357-1364. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41>.
450. Robson, S.C. Endovascular trophoblast invasion and spiral artery transformation: The «two wave» theory revisited / S.C. Robson, E. Ball, F. Lyall, H. Simpson, H. Ayis et al. // *Placenta.* – 2001. – № 22. – P. 25.
451. Rodger, M.A. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial / M.A. Rodger, W.M. Hague, J. Kingdom, S.R. Kahn, A. Karovitch, et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, № 9955. – P. 1673-1683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60793-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60793-5).
452. Rodger, M.A. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited / M.A. Rodger, M. Paidas, C. McLintock, S. Middeldorp, S. Kahn, et al. // *Obstet Gynecol.* – 2008. – № 112. – P. 320-324. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31817e8acc>.
453. Rodger, M.A. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study / M.A. Rodger, M.C. Walker,

- G.N. Smith, P.S. Wells, T. Ramsay et al. // *J Thromb Haemost.* – 2014. – № 12. – P. 469-478. <https://doi.org/10.1111/jth.12509>.
454. Rodger, M.A. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications / M.A. Rodger, M. Carrier, G. Le Gal, I. Martinelli, A. Perna, E. Rey et al. // *Blood.* – 2014. – Vol. 123, № 6. – P. 822-828. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478958>.
455. Rodger, M.A. The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies / M.A. Rodger, M.T. Betancourt, P. Clark, P.G. Lindqvist, D. Dizon-Townson et al. // *Fisk NM, ed. PLoS Medicine.* – 2010. – Vol. 7 (6). – P. e1000292. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.
456. Rodger, M.A. Thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: from the bench to bedside to policy / M.A. Rodger // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 123, Suppl. 2. – P.S100-104.
457. Rogenhofer, N. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency / N. Rogenhofer, M.K. Bohlmann, P. Beuter-Winkler, W. Würfel, A. Rank, et al. // *Ann Hematol.* – 2014. – Vol. 93, № 3. – P. 385-392. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1892-0>.
458. Romero, R. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae / R. Romero, J.P. Kusanovic, T. Chaiworapongsa, S.S. Hassan // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2011. – № 25 – P. 313-327. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006>.
459. Romero, R. Placental disorders in the genesis of the great obstetrical disorders / R. Romero, J.P. Kusanovic, C.J. Kim // *Placental Bed Disorders.* Cambridge University Press. – 2010. – P. 271-289.
460. Romero, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man / R. Romero // *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine.* – 2009. – № 22. – P. 636-639. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>.

461. Rosendaal, F.R. Genetics of venous thrombosis / F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 301-304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x>.
462. Rosenkranz, A. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy / A. Rosenkranz, M. Hiden, B. Leschnik, E.C. Weiss; D. Schlembach et al. // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99, № 2. – P. 331-337.
463. Rousseau, A. Elevated circulating soluble thrombomodulin activity, tissue factor activity and circulating procoagulant phospholipids: new and useful markers for preeclampsia? / A. Rousseau, R. Favier, P. Van Dreden // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. – Vol. 146, № 1. – P. 46-49.
464. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus – Green-top Guideline. – 2015. – № 31. – P. 34.
465. Said, J.M. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women / J.M. Said, J.R. Higgins, E.K. Moses, S.P. Walker, A.J. Borg et al. // *Obstet Gynecol.* – 2010. – № 115. – P. 5-13. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c68907>.
466. Sánchez-Luceros, A. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women / A. Sánchez-Luceros, C.E. Farías, M.M. Amaral, A.C. Kempfer, R. Votta et al. // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 92, № 6. – P. 1320-1326. <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0683>.
467. Schatz, F. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding / F. Schatz, O. Guzeloglu-Kayisli, S. Arlier, U.A. Kayisli, C.J. Lockwood // *Hum Reprod Update.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 497-515. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw004>.
468. Schjetlein, R. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation in preeclampsia. ACTA / R. Schjetlein, M. Abdelnoor, G. Haugen,

- H. Husby, P.M. Sandset et al. // *Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 1999. – № 78. – P. 191-197. <https://doi.org/10.1080/j.1600-0412.1999.780304.x>.
469. Sedano-Balbás, S. Acquired activated protein C resistance, thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: a study performed in an Irish cohort of pregnant women / S. Sedano-Balbás, M. Lyons, B. Cleary, M. Murray, G. Gaffney et al. // *J Pregnancy*. – 2011. – № 2011. – P. 2328-2340. <https://doi.org/10.1155/2011/232840>.
470. Segers, O. Influence of single nucleotide polymorphisms on thrombin generation in factor V Leiden heterozygotes / O. Segers, P. Simioni, D. Tormene, E. Castoldi // *Thromb Haemost*. – 2014. – Vol. 111, № 3. – P. 438-446. <https://doi.org/10.1160/TH13-05-0360>.
471. Sela, H.Y. Human trophoblast apposition is regulated by interferon γ -induced protein 10 (IP-10) during early implantation H.Y. Sela, D.S. Goldman-Wohl, R. Haimov-Kochman, C. Greenfield, S. Natanson-Yaron et al. / *Placenta* 2013. – № 34. – P. 3: 222-230.
472. Selmeczi, A. Thrombin generation and low-molecular-weight heparin prophylaxis in pregnant women with thrombophilia / A. Selmeczi, R.E. Roach, C. Mór , Z. Batta, J. H rsfalvi et al. // *Thromb Haemost*. – 2015. – Vol. 113, № 2. – P. 283-289. <https://doi.org/10.1160/TH14-05-0452>.
473. Sergi, C. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association / C. Sergi, T. Al Jishi, M. Walker // *Arch Gynecol Obstet*. – 2015. – Vol. 291, № 3. – P. 671-679. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3443-x>.
474. Shahbazi, S. Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage / S. Shahbazi, L. Moghaddam-Banaem, A. Ekhtesari, F.A. Ala // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2012. – Vol. 23, № 7. – P. 603-607. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283566af9>.
475. Shannon, M. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / M.S. Bates, I.A. Greer, I. Pabinger, S. Sofaer,

- J. Hirsh // *Chest*. – 2008. – № 133. – P. 844-886. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0761>.
476. Sharief, L.A. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature / L.A. Sharief, R.A. Kadir // *Haemophilia*. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 349-357. <https://doi.org/10.1111/hae.12259>.
477. Sharma, A. Factors contributing to APC-resistance in women with recurrent spontaneous miscarriages: Indian perspective / A. Sharma, N. Singh, M. Mahapatra, R. Ranjan, K. Kishor et al. // *Blood Cells Mol Dis*. – 2015. – Vol. 55, № 3. – P. 21321-5. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.06.011>.
478. Sheppard, B.L. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation / B.L. Sheppard, J. Bonnar // *Semin Thromb Hemost*. – 1999. – Vol. 25, № 5. – P. 443-446. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994947>.
479. Shi, X. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis / X. Shi, X. Xie, Y. Jia, S. Li. // *Clin Genet*. – 2017. – № 91. – P. 265-284. <https://doi.org/10.1111/cge.12910>.
480. Simcox, L.E. Thrombophilia and Pregnancy Complications / L.E. Simcox, L. Ormesher, C. Tower, I.A. Greer // *Int. J. Mol. Sci*. 2015. – № 16 – P. 28418-28428. <https://doi.org/10.3390/ijms16122610>.
481. Simioni, P. Haemostatic changes in pregnancy / P. Simioni, E. Campello E. // *Rev. Hlth Care*. – 2013. – Vol. 4, № 3s. – P. 31.
482. Simone, B. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls / B. Simone, V. De Stefano, E. Leoncini, J. Zacho, I. Martinelli et al // *Eur J Epidemiol*. 2013. – № 28. – P. 621-647. doi:10.1007/s10654-013-9825-8.
483. Singh, S. Prophylactic Low Molecular Weight Heparin Improving Perinatal Outcome in Non-thrombophilic Placental-Mediated Complications / S. Singh, R. Sinha, M. Kaushik // *J Obstet Gynaecol India*. – 2016. – Vol. 66, № 6. – P. 436-440.

484. Smith, S.D. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy / S.D. Smith, C.E. Dunk, J.D. Aplin // *Am. J. Pathol.* – 2009. – № 174. – P. 1959-1971.
485. Sobel, M.L. Angiogenic response of placental villi to heparin / M.L. Sobel; J. Kingdom, S. Drewlo // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – № 117. – P. 1375-1383. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821b5384>.
486. Soleymanlou, N. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia / N. Soleymanlou, I. Jurisica, O. Nevo, F. Ietta, X. Zhang et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – № 90. – P. 4299-4308. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0078>.
487. Sonnev, K. Thrombin generation and activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden correlates with the risk of recurrent venous thromboembolism in women aged 18-65 years / K. Sonnev, S.N. Tchaikovski, M. Holmström, J. Rosing, K. Bremme et al. // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106, № 5. – P. 901-907. <https://doi.org/10.1160/TH11-04-0254>.
488. Sørensen, J.D. Perturbed (procoagulant) endothelium and deviations within the fibrinolytic system during the third trimester of normal pregnancy. A possible link to placental function. *ACTA / J.D. Sørensen, N.J. Secher, J. Jespersen // Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* – 1995. – № 74. – P. 257-261. <https://doi.org/10.3109/00016349509024445>.
489. Stegnar, M. Thrombophilia screening—at the right time, for the right patient, with a good reason / M. Stegnar // *Clin Chem Lab Med.* – 2010. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. S105-S113.
490. Stevens, D.U. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome / D.U. Stevens, S. Al-Nasiry, J. Bulten, M.E. Spaanderman // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, № 9. – P. 805-809. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.05.008>.
491. Stevens, S.M. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia / S.M. Stevens, S.C. Woller, K.A. Bauer, R. Kasthuri, M. Cushman et al. // *J Thromb Thrombolysis.* 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 154-164. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1316-1>.

492. Sultan, A.A. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom / A.A. Sultan, L.J. Tata, J. West, L. Fiaschi, K.M. Fleming et al. // *Blood* 2013. – № 121. – P. 3953-3961. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469551>.
493. Sultan, A.A. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study / A.A. Sultan, J. West, L.J. Tata, K.M. Fleming, Nelson- C Piercy, M.J. Grainge // *Br J Haematol.* – 2012. – Vol. 156, № 3. – P. 366-373.
494. Szecsi, P.B. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P.B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard, M.R. Andersen, N.P. Colov, S. Stender // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718-727. <https://doi.org/10.1160/TH09-10-0704>.
495. Tanjung, M.T. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates / M.T. Tanjung, H.D. Siddik, H. Hariman, S.C.L. Koh // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 467-473.
496. Tchaikovski, S.N. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia / S.N. Tchaikovski, M.C. Thomassen, S.D. Costa, L.L. Peeters, J. Rosing // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106, № 5. – P. 914-921. <https://doi.org/10.1160/TH11-04-0244>.
497. Tempfer, C.B. Genetic thrombophilia has pleiotropic effects in pregnancy / C.B. Tempfer, E.K. Riener, L.A. Hefler, C. Keck // *Per Med.* – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 105-114. <https://doi.org/10.1517/17410541.1.1.105>.
498. Ten Cate, H. Thrombin generation in clinical conditions. *Thromb Res.* – 2012. – Vol. 129, № 3. – P. 367-370. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.017>.
499. Thilaganathan, B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter / B.Thilaganathan // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – № 49. – P. 7-9. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). <https://doi.org/10.1002/uog.17378>.

500. Thomassen, M.C. Role of protein S and tissue factor pathway inhibitor in the development of activated protein C resistance early in pregnancy in women with a history of preeclampsia / M.C. Thomassen, S.D. Costa, L.L. Peeters, J. Rosing // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106, № 5. – P. 914-921. <https://doi.org/10.1160/TH11-04-0244>.
501. Thromboembolism in Pregnancy. Practice bulletin No. 123. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 118, № 3. – P. 718-729.
502. Tormene, D. Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: The effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. / D. Tormene, E. Grandone, V. de Stefano, A. Toso, G. Palareti et al. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2012. – Vol. 107, № 3. – P. 477-484. <https://doi.org/10.1160/TH11-07-0470>.
503. Toso, A. Diagnosis of APC resistance in patients on oral anticoagulant therapy [Letter] / A. Toso, F. Rodeghiero // *Thromb Haemost.* – 1995. – № 73. – P. 732-733.
504. Tranquilli, A.L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia / A.L. Tranquilli // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.04.006>.
505. Tranquilli, A.L., Adverse pregnancy outcomes are associated with multiple maternal thrombophilic factors / A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo, B. Dell'Uomo, E. Grandone // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2004. – Vol. 117, № 2. – P. 144-147. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.01.044>.
506. Tripodi, A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory / A. Tripodi // *Clin Chem* 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 699-707. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.248625>.
507. Uchikova, E.H. Changes in haemostasis during normal pregnancy / E.H. Uchikova, I.I. Ledjev // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005. – Vol. 119, № 2. – P. 185-188. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.06.038>.

508. Urato, A.C. A guide towards pre-pregnancy management of defective implantation and placentation / A.C. Urato, E.R. Norwitz // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2011. – № 25. – P. 367-387. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.003>.
509. Valera, M.C. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy / M.C. Valera, O. Parant, C. Vayssiere, J.F. Arnal, B. Payrastre // *Platelets* – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 587-595. <https://doi.org/10.3109/09537104.2010.509828>.
510. Van Vlijmen, E.F. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception / E.F. Van Vlijmen, N.J. Veeger, S. Middeldorp, K. Hamulyák, M.H. Prins et al. // *Blood.* – 2011. – № 118. – P. 2055-2061. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-345678>.
511. Veerbeek, J.H. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension / J.H. Veerbeek, P.G. Nikkels, H.L. Torrance, J. Gravesteyn, E.D. Post Uiterweer et al. // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 696-701. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.06.375>.
512. Vinnars, M.T. The severity of clinical manifestations in preeclampsia correlates with the amount of placental infarction / M.T. Vinnars, J. Nasiell, S. Ghazi, M. Westgren, N. Papadogiannakis // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 19-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2010.01012.x>.
513. Visser, J. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomized multicenter trial / J. Visser, V.M. Ulander, F.M. Helmerhorst, K. Lampinen, L. Morin-Papunen et al. // *Thromb Haemost.* – 2011. – № 105. – P. 295-301.
514. Walker, M.C. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy / M.C. Walker, P.R. Garner, E.J. Keely, G.A. Rock, M.D. Reis // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1997. – № 177. – P. 162-169. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70456-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70456-3).
515. Wallace, A.E. Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells: a remodelling partnership / A.E. Wallace, R. Fraser, J.E. Cartwright // *Hum Reprod Update.* – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 458-471.

516. Wang, X. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis / X. Wang, T. Bai, S. Liu, W. Niu, L. Wang et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e100789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100789>.
517. Weimar, C.H. In vitro model systems for the study of human embryo-endometrium interactions / C.H. Weimar, E.D. Post Uiterweer, G. Teklenburg, C.J. Heijnen, N.S. Macklon // Reprod Biomed Online. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 461-476.
518. Wickström. K, Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy / K. Wickström, G. Edelstam, C.H. Löwbeer, L.O. Hansson, A.Siegbahn // Scand J Clin Lab Invest. – 2004. – Vol. 64, № 1. – P. 31-40.
519. Williamson, D. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306®Thr) associated with resistance to activated protein C / D. Williamson, K. Brown, R. Luddington, C. Baglin, T. Baglin // Blood. – 1998. – Vol. 91, № 4. – P. 1140-1144.
520. Won, H.S. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy / H.S. Won, D.Y. Kim, M.S. Yang, S.J. Lee, H.H. Shin, J.B. Park // Korean Circ J. – 2011. – № 41. – P. 23-27. <https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.1.23>.
521. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. – Geneva, 2011. – 38 p.
522. Wu, O. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis: risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study / O. Wu, L. Robertson, P. Langhorne, S. Twaddle, G.D. Lowe et al. // Thromb Haemost. – 2005. – № 94. – P. 17-25.
523. Wu, O. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and costeffectiveness analysis / O. Wu, L. Robertson, S. Twaddle, G.D. Lowe, P. Clark et al // Br J Haematol. – 2005. – № 131. – P. 80-90.
524. Wu, O. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and costeffectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of

- Thrombophilia Screening (Treats) Study / O. Wu, L. Robertson, S. Twaddle, S. Twaddle, G.D. Lowe, P. Clark et al // Health Technol Assess. – 2006. – № 10. – P. 1-110.
525. Wu, O. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study / O. Wu, L. Robertson, S. Twaddle, G.D.O. Lowe, P. Clark, et al. // Health Technol Assess. – 2006. – Vol. 10, № 11. – P. 1-110.
526. Xue, W.C. Methylation status and expression of E-cadherin and cadherin-11 in gestational trophoblastic diseases / W.C. Xue, H.C. Feng, S.W. Tsao, K.Y. Chan, H.Y. Ngan, P.M. Chiu, C.D. Maccalman, A.N. Cheung.// International Journal of Gynecological Cancer. – 2003. – № 13. – P. 879-888. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2003.13400.x>.
527. Yagel, S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface / S. Yagel // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 201, № 4. – P. 344-350.
528. Yamazaki, T. Molecular basis of quantitative factor V deficiency associated with factor V R2 haplotype / T. Yamazaki, G.A. Nicolaes, K.W. Sørensen, B. Dahlbäck // Blood. – 2002. – № 100. – P. 2515-2521.
529. Younis, J.S. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss / J.S. Younis, B. Brenner, G. Ohel, J. Tal, N. Lanir, M. Ben-Ami // Am J Reprod Immunol. – 2000. – Vol. 43, № 1. – P. 31-35.
530. Yuen, P.M., Fibrinopeptide A levels in maternal and newborn plasma / P.M. Yuen, J.A. Yin, T.T. Lao // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 1989. – № 30. – P. 239-244. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(89\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0028-2243(89)90007-5).
531. Zenerino, C. The HMGB1/RAGE Pro-Inflammatory Axis in the Human Placenta: Modulating Effect of Low Molecular / C. Zenerino, A.M. Nuzzo, D. Giuffrida,

- M. Biolcati, A Zicari, T. Todros, A. Rolfo // Weight Heparin. *Molecules*. – 2017. – № 17 – P. 22. <https://doi.org/10.3390/molecules22111997>.
532. Zhang, Y.P. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis of 56 Cases / Y.P. Zhang, W.Q. Kong, S.P. Zhou, Y.H. Gong, R. Zhou // *Chin Med J (Engl)*. – 2016. – Vol. 129, № 10. – P. 1208-1214. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.181963>.
533. Zotz, R.B. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism / R.B. Zotz, A. Gerhardt, R.E. Scharf // *Best Pract Res Clin Haematol*. – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 243-259.