

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РЯЗАНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**МИРОВ АЛЕКСАНДР ИГОРЕВИЧ**

**СКРИНИНГ ТРОМБОФИЛИЙ  
И ПРЕГРАВИДАРНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА  
У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Харкевич Ольга Николаевна

Рязань – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Современное состояние проблемы привычной потери беременности при наследственных и приобретенных тромбофилиях.....	13
1.2 Современные подходы к диагностике и коррекции тромбофилий в акушерско-гинекологической практике.....	18
1.2.1 Современные подходы к диагностике .....	18
1.2.2 Современные подходы к коррекции.....	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Объем и структура исследования.....	29
2.1.1 Объем исследования.....	29
2.1.2 Структура исследования.....	31
2.2 Методы исследования.....	33
2.2.1 Клинические методы.....	33
2.2.2 Лабораторные методы.....	35
2.2.3 Инструментальные методы.....	40
2.2.4 Гистологические и морфометрические методы .....	41
2.2.5 Социально-гигиенические методы.....	43
2.3 Статистические методы обработки результатов исследования.....	44
ГЛАВА 3 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП.....	46
3.1 Антропометрические показатели и индекс массы тела.....	46
3.2 Уровень образования, характер трудовой деятельности и социальное положение.....	47
3.3 Менструальная функция и паритет.....	49
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА РОЛИ ТРОМБОФИЛИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	54

4.1 Анализ риска наличия тромбофилий.....	54
4.2 Результаты лабораторной диагностики тромбофилий.....	56
4.3 Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза.....	65
4.4 Особенности гистологического строения и морфометрических характеристик трофобласта и ворсин хориона у пациенток с некорригированной тромбофилией в I триместре гестации.....	71
ГЛАВА 5 СКРИНИНГ ТРОМБОФИЛИЙ И КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....	78
5.1 Разработка метода скрининга тромбофилий.....	78
5.1.1 Этапы разработки метода скрининга.....	78
5.1.2 Сравнительный анализ распределения маркеров вероятного наличия тромбофилий с результатами их лабораторной диагностики.....	78
5.1.3 Разработка анкеты-опросника и матрицы риска вероятного наличия тромбофилий.....	82
5.1.4 Алгоритм скрининга тромбофилий, оценка его эффективности.....	89
5.2 Коррекция гемостаза в прегравидарный период и в динамике гестации у пациенток с привычной потерей беременности при тромбофилии.....	91
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий и повышение качества оказания акушерско-гинекологической помощи в родовспомогательных учреждениях всех уровней, частота спонтанной потери беременности не имеет тенденции к снижению и составляет от 10 до 20% в структуре всех клинически диагностированных беременностей (13, 50, 168). Данная патология продолжает оставаться основной причиной репродуктивных потерь, что ставит её в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины не только в нашей стране, но и в мире (25, 52, 79, 97).

Научно доказано, что риск последующего выкидыша сходен после двух и трех последовательных потерь беременности (54, 115, 168). Поэтому многие отечественные и зарубежные исследователи считают привычной потерей беременности две, а не три спонтанные потери (3, 11, 13, 25, 63, 85, 115, 154). Данный подход позволяет более эффективно проводить выявление причин и профилактику невынашивания.

Основными звеньями патогенеза невынашивания беременности являются инфекции, нейроэндокринные и гемоциркуляторные нарушения, если генетические и анатомические причины исключены (1, 10, 51, 130, 168). Однако механизм их возникновения до конца не изучен, что обуславливает низкую информативность диагностических методов исследования и недостаточную эффективность большого числа существующих методов лечения. В ряде случаев длительная терапия угрозы прерывания беременности не влияет на исход, что указывает на необоснованное применение медикаментозных средств, а также на необходимость дальнейшего поиска механизмов патогенеза данной патологии.

Известно, что в этиологии невынашивания беременности определенная роль принадлежит нарушениям в системе гемостаза, обусловленным наследственными и приобретенными тромбофилиями (12, 20, 21, 28, 74, 126). По мнению многих исследователей, сегодня накоплены значительные научные знания, позволяющие

выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности (5, 12, 56, 123, 158). В патогенезе акушерской патологии всеми признана роль «критериальных» тромбофилий, к которым относят мутации факторов (F) FV Leiden G1691A и FII G20210A, дефицит антитромбина (АТ) III, протеинов (P) C и S, антифосфолипидный синдром (АФС), гипергомоцистеинемию (9, 88, 105, 145). У многих пациенток с привычной потерей беременности выявляется активация гемостаза без «критериальной» тромбофилии, что по мнению ряда исследователей связано с наличием «некритериальных» тромбофилий, которые еще не накопили необходимых доказательств чтобы считаться «критериальными» (9, 145). К ним, по различным оценкам, относят полиморфизмы генов основных звеньев гемостаза, включая мутацию ингибитора активатора плазминогена (ИАП) SERPINE 1, и «некритериальные» антифосфолипидные антитела (105, 138, 145), а также повышенную активность фактора Виллебранда (ф. Виллебранда более 150%) и другие (65, 167). Имеются научные доказательства того, что 90% неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) могут быть связаны с высокой частотой тромбофилий у женщин (17, 33).

В тоже время, углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим, и не может применяться рутинно (81, 168). Остаётся малоизученной частота сочетания различных тромбофилий. Недостаточно исследована взаимосвязь изменений гистологического строения хориона и плаценты с наличием материнской тромбофилии при спонтанной потере беременности. Не разработаны единые подходы к скринингу тромбофилий и коррекции гемостаза в перигравидарный период. Нерешённые проблемы привычной потери беременности при материнской тромбофилии позволили нам определить цель и задачи исследования, направленные на сокращение спонтанных репродуктивных потерь и улучшение демографической ситуации в целом.

**Цель исследования:** выявление новых звеньев патогенеза привычной потери беременности при материнской тромбофилии, разработка метода скрининга, алгоритма диагностики тромбофилий и дифференцированного комплексного подхода к коррекции гемостаза, которые способствуют сокращению спонтанных репродуктивных потерь.

**Задачи исследования:**

1. Провести комплексную оценку роли материнской тромбофилии в патогенезе привычной потери беременности на основе системно-структурного анализа риска наличия и результатов лабораторной диагностики тромбофилий, а также сравнительной характеристики состояния системы гемостаза.

2. Оценить состояние системы гемостаза при наличии и отсутствии тромбофилий в предполагаемый период имплантации эмбриона.

3. Выявить основные паттерны (маркеры) риска вероятного наличия тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности на основе детальной оценки анамнеза жизни, семейного, акушерско-гинекологического анамнезов, клинических данных и системно-структурного анализа лабораторно диагностированных тромбофилий в группах исследования.

4. Определить особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с некорригированной тромбофилией в I триместре гестации на основе сравнительной оценки с контрольной группой.

5. Разработать метод и алгоритм скрининга тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности, оценить эффективность.

6. Разработать дифференцированный комплексный подход к прегравидарной коррекции тромбофилических состояний и их коррекции в динамике гестации, направленный на сокращение репродуктивных потерь у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

### Научная новизна и теоретическая значимость работы

В процессе достижения цели и решения поставленных задач получены новые результаты, относящиеся к аспектам патогенеза, диагностики и коррекции привычной потери беременности у пациенток с тромбофилией, а также к основным принципам оказания лечебно-диагностической помощи при данной патологии.

Результатами исследования показано, что распространённость тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности составляет 61,4%, из них множественные выявляются значительно чаще (36,8%), чем единичные (24,6%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). На основе системно-структурного анализа доказано, что в структуре диагностированных тромбофилий первое место занимают «некритериальные» – мутация ИАП SERPINE 1 (35,0%) и гиперактивация ф. Виллебранда (26,3%), что подтверждает их роль в патогенезе невынашивания. Второе место в структуре занимает АФС (19,3%), третье – разделяют между собой дефицит АТ III, РС и (или) PS и гипергомоцистеинемия (по 15,8% каждая), достоверно реже остальных встречаются мутации FV Leiden G1691A (5,3%) и FII G20210A (1,8%).

Впервые определена частота сочетания различных вариантов тромбофилий при привычной потере беременности. Доказано, что в составе множественных могут выявляться практически все тромбофилии. Такие из них, как гиперактивация ф. Виллебранда (>150%), дефицит РС, PS, а также мутации генов FV Leiden G1691A и F II G20210A всегда сочетаются с другими вариантами тромбофилий. Наибольшее количество сочетаний регистрируется при гиперактивации ф. Виллебранда ( $5,0 \pm 0,56$ ) и мутации ИАП SERPINE 1 ( $4,9 \pm 0,47$ ), в сравнении с гипергомоцистеинемией, АФС, дефицитом АТ III и мутациями генов FV Leiden G1691A и FII G20210A ( $p_{\chi^2} \leq 0,05$ ).

Выявлены новые звенья патогенеза спонтанной потери беременности у женщин с тромбофилией, а именно:

– определено, что предрасполагающими факторами являются изменения гемостаза в предполагаемый период имплантации эмбриона (на 19–21 день

овуляторного менструального цикла) – достоверное увеличение индуцированной активности тромбоцитов, концентрации D-димеров, снижение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПТВ), которые указывают на высокий риск тромбозов в сосудах микроциркуляторного русла, и не исключают возможность нарушения процессов имплантации эмбриона и дальнейшего развития плаценты;

– подтверждено негативное влияние тромбофилии на процесс эмбриогенеза – достоверное сокращение площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации, по сравнению с контролем;

– доказано наличие прямой положительной корреляции умеренной силы между количеством выявленных тромбофилий с уровнем концентрации гомоцистеина крови ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ) и показателем активности ф. Виллебранда ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ), а также обратной корреляции умеренной силы между площадью сосудов ворсин хориона и количеством тромбофилий у матери ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ).

В работе проанализированы, систематизированы и научно обобщены с результатами собственных исследований имеющиеся современные научные данные, касающиеся диагностики и коррекции тромбофилических состояний при спонтанной потере беременности. Перечисленные результаты позволили научно обосновать, разработать и предложить конкретные критерии скрининга тромбофилий при привычной потере беременности, матрицу вероятного риска их наличия, новый алгоритм диагностики данной патологии, а также дифференцированный комплексный подход к прегравидарной коррекции гемостаза в цикле планируемого зачатия и в динамике гестации. Новый метод скрининга тромбофилий запатентован Федеральной службой по интеллектуальной собственности Российской Федерации (патент на изобретение RU 2652894, дата публикации – 03.05.2018).

Научно доказана эффективность разработанного метода скрининга тромбофилий, нового алгоритма их диагностики и тактики комплексной коррекции у пациенток с привычной потерей беременности, совокупность

которых способствует достоверному сокращению спонтанных репродуктивных потерь.

### **Практическая значимость работы**

1. Впервые разработан и предложен метод предварительного скрининга тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности, который проводится до их лабораторной диагностики на этапе планирования беременности, и не требует материальных затрат. Метод включает выявление и суммарную оценку 10 маркеров вероятного наличия тромбофилий по данным анкеты-опросника, где каждый из маркеров оценивается величиной 1 балл.

2. Разработана матрица риска наличия тромбофилий у пациенток со спонтанной потерей беременности на основе анализа результатов суммарной оценки их скрининга: очень слабый риск (менее 20%) при сумме 1 балл и менее; слабый риск (от 20 до 40 %) при оценке 2 балла; средний риск (от 40 до 60%) при оценке 3 балла; сильный риск (от 60 до 80 %) при оценке 4 балла; очень сильный риск (более 80 %) при сумме 5 баллов и более.

3. Предложен алгоритм диагностики тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности, который включает отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов для лабораторной диагностики в группе риска, и позволяет в 2,6 раза (на 53,4%,  $p\chi^2 < 0,05$ ) повысить эффективность лабораторной диагностики. Показатель прироста выявления тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности составляет 160% ( $p\chi^2 < 0,01$ ).

4. Практическое использование совокупности нового метода скрининга тромбофилий, матрицы риска их наличия, а также алгоритма диагностики и дифференцированного комплексного подхода к прегравидарной коррекции гемостаза в цикле планируемого зачатия и в динамике гестации позволяет достоверно сокращать число спонтанных репродуктивных потерь на 92,6% у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования явился системный подход. Для достижения цели и решения поставленных задач в работе использованы экспертные оценки, системно-структурный анализ, клинические, лабораторные, инструментальные, гистологические, морфометрические и статистические методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Распространённость тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности является значительной (61,4%), множественные варианты выявляются достоверно чаще единичных (36,8% и 24,6%, соответственно). В структуре диагностированных тромбофилий первое место занимают «некритериальные» тромбофилии – мутация ИАП SERPINE 1 (35,0%) и гиперактивация ф. Виллебранда (26,3%), что указывает на их роль в патогенезе невынашивания. Второе место в структуре выявленных тромбофилий занимает АФС (19,3%), третье – разделяют между собой дефицит АТ III, РС и (или) PS и гипергомоцистеинемия (по 15,8% каждая), достоверно реже остальных встречаются мутации FV Leiden G1691A (5,3%) и FII G20210A (1,8%).

2. Важными звеньями патогенеза привычной потери беременности у пациенток с тромбофилией являются: изменения гемостаза в период имплантации эмбриона (на 19–21 день овуляторного менструального цикла) – увеличение индуцированной активности тромбоцитов, концентрации D-димеров, снижение показателей АЧТВ и ТВ, которые указывают на повышенный риск тромбозов в сосудах микроциркуляторного русла, и не исключают возможность нарушения процессов имплантации эмбриона и развития плаценты; негативное влияние тромбофилии на процесс эмбриогенеза – значительное сокращение площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации, по сравнению с контролем, которое коррелирует с количеством тромбофилий у матери; повышение активности ф. Виллебранда при увеличении числа сочетаний различных вариантов тромбофилий.

3. Предварительный скрининг тромбофилий проводится до их лабораторной диагностики на этапе планирования беременности и не требует материальных затрат. Он включает выявление и суммарную оценку 10 маркеров вероятного наличия тромбофилий по данным анкеты-опросника, где каждый из маркеров оценивается величиной 1 балл. Отбор пациенток с суммой оценки скрининга 3 и более баллов позволяет в 2,6 раза (на 53,4%) достоверно повысить эффективность лабораторной диагностики тромбофилий, показатель прироста их выявления составляет 160% у пациенток с привычной потерей беременности.

4. Практическое использование совокупности нового метода скрининга тромбофилий, матрицы риска их наличия, а также алгоритма диагностики и дифференцированного комплексного подхода к прегравидарной коррекции гемостаза в цикле планируемого зачатия и в динамике гестации позволяет достоверно сокращать число спонтанных репродуктивных потерь на 92,6% у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе.

### **Апробация и внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационного исследования, изложенные в выводах и положениях, выносимых на защиту, представлены в научных публикациях. Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 12 научных форумах Международного, всероссийского и межрегионального значения: XI и XII Международных конференциях «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», Судак (Республика Крым), 2015, 2016; VIII-XI Общероссийских семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», Сочи, 2015-2018; 12-ом Всемирном конгрессе по перинатальной медицине (12th World Congress of Perinatal Medicine), Мадрид (Испания), 2015; Международной конференции «Гемостаз и Репродукция», Санкт-Петербург, 2017; IV Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства», Санкт-Петербург, 2017; IV Межрегиональной научно-практической

конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке: Современные вопросы гематологии в педиатрической, акушерской и онкологической практике», Рязань, 2017; XIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении», Санкт-Петербург, 2018; Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», Судак (Республика Крым), 2018.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу и включены в лекционный курс кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета и кафедры хирургии, акушерства и гинекологии факультета последипломного образования РязГМУ Минздрава РФ. Они используются в практической работе ряда лечебно-профилактических учреждений г. Санкт-Петербурга и Рязанской области, что подтверждено 6 актами о внедрении.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором лично разработан дизайн исследования, проведено клиническое обследование пациенток, выполнен анализ результатов клинико-лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования, осуществлена статистическая обработка полученных данных, а также подготовка к публикации основных результатов исследования, оформление диссертации и автореферата.

### **Структура и объем диссертации**

Структура диссертации включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы, включающий 168 источников, из которых 63 отечественных и 105 зарубежных. Материалы диссертации изложены на 134 страницах машинописного текста, включающего 30 таблиц и 11 рисунков.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное состояние проблемы привычной потери беременности при наследственных и приобретенных тромбофилиях

Медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, её влияние на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, а также репродуктивное здоровье женщин, ставит научные исследования в этой области в ряд наиболее важных задач современной фундаментальной и клинической медицины [41, 42, 63, 98, 142, 168].

Согласно определению ВОЗ, привычный выкидыш – это наличие в анамнезе у женщины подряд трёх и более самопроизвольных потерь беременности в сроках гестации до 22 недель [3]. Согласно различным научным данным, частота привычной потери беременности может составлять от 5 до 20% в структуре репродуктивных потерь [3, 13, 54, 88, 144]. Значительный разброс частоты данной патологии, по мнению F.G. Cunningham и соавторов (2018), A.M. Kolte и соавторов (2015), связан с нестандартными подходами к данной проблеме. Многие исследователи включают женщин с двумя, а не тремя последовательными потерями беременности, другие – женщин с тремя непоследовательными потерями [154, 168]. Так, по определению Американской ассоциации репродуктивной медицины (2013) привычный выкидыш – это 2 последовательных потери беременности [85]. Ведущие учёные Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании привычный выкидыш определяют, как 3

последовательные спонтанные потери беременности с момента зачатия до 24 недель гестации [146, 154].

Результатами современных научных исследований доказано, что риск последующего выкидыша сходен после двух и трех последовательных потерь беременности [115, 168]. Поэтому многие отечественные и зарубежные исследователи считают привычной потерей беременности две, а не три спонтанные потери [4, 9, 11, 13, 25, 47, 54, 63, 85, 115]. Данный подход позволяет более эффективно проводить диагностический поиск причин и профилактику невынашивания.

Наиболее распространённым этиологическим фактором самопроизвольного прерывания беременности является хромосомная патология, частота которой составляет 82–88%. Основным рейтингом хромосомных аномалий, приводящих к спонтанным репродуктивным потерям, составляют аутосомные трисомии (52%), полиплоидии (22%) и моносомии X хромосомы (19%), остальные формы хромосомной патологии не превышают 7%. В 80% случаев вначале происходит гибель эмбриона, а затем экспульсия плодного яйца [3, 13, 63]. По данным Eiben (1990), Fantel (1980), Warburton (1980) и F.G. Cunningham (2018), частота хромосомных аномалий при самопроизвольных абортах и мертворождении в динамике беременности составляет: 55% в I триместре, 35% во II триместре и 5% в III триместре [168]. Вторым по значимости среди этиологических факторов являются деструктивные изменения эндометрия в результате хронического воспаления, препятствующие нормальной имплантации и развитию плодного яйца. Среди других причин спорадических ранних выкидышей выделяют анатомические, эндокринные, инфекционные, иммунные факторы, которые нередко являются причинами привычных выкидышей [4, 10, 40, 48, 52, 79, 97, 168].

Результатами многочисленных современных исследований подтверждена важная роль тромбофилии в патогенезе привычной потери беременности [12, 14, 19, 20, 23, 27, 31, 76, 100, 137, 142, 159, 160]. По мнению многих учёных, сегодня накоплены значительные научные знания, позволяющие выделить наследственные

тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности [5, 9, 11, 56, 75, 89, 91, 96, 108-110, 123, 139, 158].

Патогенетическая роль тромбофилии в формировании ранних эмбриональных потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов доказана исследованиями М.А. Пилипенко (2009) [43]. Исследования, проведённые О.В. Бицадзе и соавторами (2014), Т.Я. Машковой (2015) выявили тромбофилии у 90% пациенток с неудачными попытками ЭКО [17, 33]. Н.А. Илизарова с соавторами (2018) выявили патогенетическую роль тромбофилических состояний при имплантационных нарушениях у пациенток с привычным невынашиванием и неудачами ЭКО при гипоплазии эндометрия [29].

Научно доказано, что процесс формирования и развития плаценты является наиболее важным для жизнеобеспечения эмбриона и плода [53, 77, 144, 145, 151, 153, 168]. Также известно, что материнские тромбофилии могут нарушать формирование трофобласта, рост и развитие плаценты [7, 14, 18, 19, 44, 68, 99, 100, 137, 147]. Результатом их негативного влияния могут являться осложнения, которые значительно ухудшают процессы обмена между кровью матери и плода (рисунок 1). К таким осложнениям относятся: перивиллёзные отложения фибрина, фетальная тромботическая васкулопатия, субхориальный тромбоз, ретрохориальная или ретроплацентарная гематома, краевая отслойка хориона или плаценты, субамниотическая гематома и, так называемые, «инфаркты» плаценты – отложение фибрина на материнской поверхности плаценты [53, 92, 93, 103, 168].

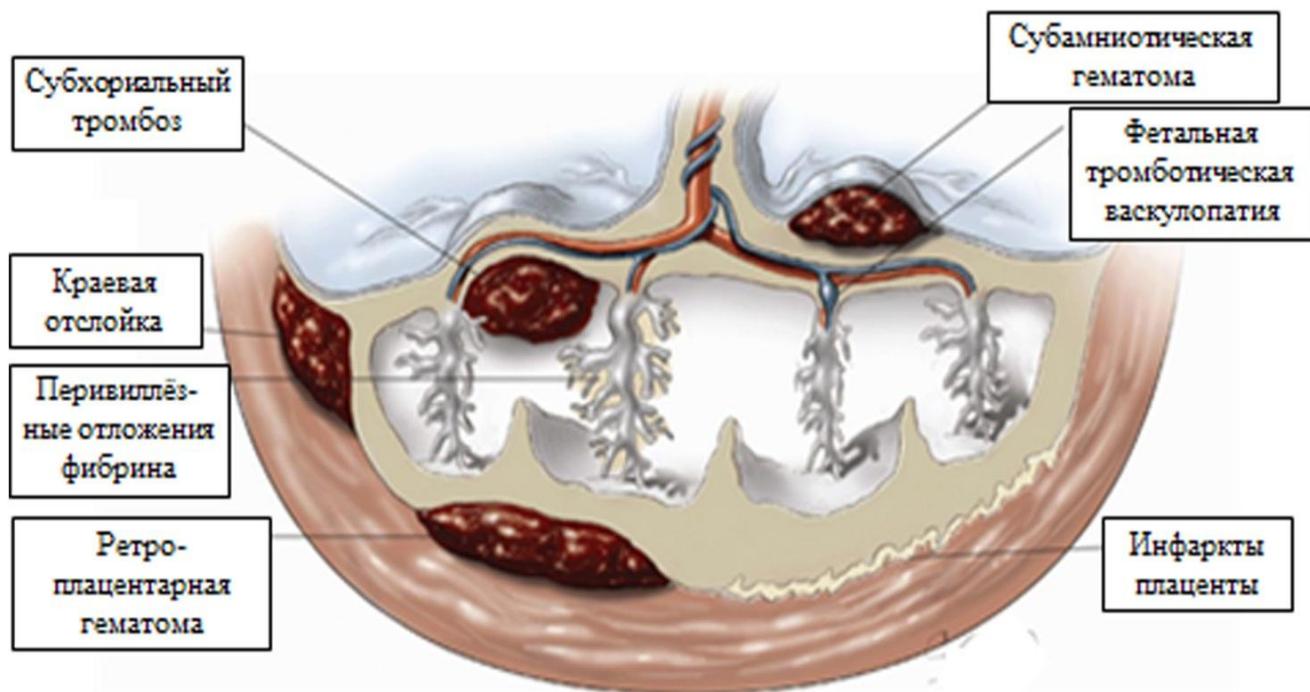


Рисунок 1 – Плацентарная патология, которая может быть обусловлена нарушениями гемостаза материнской крови [168].

На связь эмбриональной тромботической васкулопатии с неблагоприятными перинатальными исходами указывают в своих работах D.W. Lian (2013), L. Lepais (2014), Marsden L. (2015) и соавторы [94, 112, 125].

В научных публикациях M.R. Raspollini (2007), B.B. Rogers (2010), G. Demirel, F.A. Beeksmá (2012) и их соавторов, был сделан вывод о возможной роли тромбофилии в формировании эмбриональной тромботической васкулопатии [75, 76, 129, 143]. Однако авторы сами указывают, что не проводили исключения других возможных причин привычной потери беременности, что не позволило им сделать однозначное заключение о тромбофилическом происхождении выявленных нарушений формирования трофобласта и ворсин хориона. В обзорной публикации L. Marsden, J. Comstock (2015), посвященной данной проблеме, также сделан вывод о необходимости контролируемых проспективных исследований, с полным и тщательным исключением других возможных причин эмбриональной тромботической васкулопатии [125].

Таким образом, особенности гистологического строения плаценты на разных этапах её развития у женщин с наличием тромбофилий и привычной потерей беременности недостаточно изучены.

Тромбофилические состояния, которые могут быть существенными в патогенезе спонтанных репродуктивных потерь представлены в таблице 1. К ним относятся: мутации – фактора V (Leiden) G1691A, протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена (ИАП) SERPINE 1; антифосфолипидный синдром (АФС); гипергомоцистеинемия; дефицит природных антикоагулянтов – протеинов С, S (РС, PS) и антитромбина (АТ) III; повышенная активность фактора Виллебранда (ф. Виллебранда более 150%) и другие [5, 6, 9, 12, 26-28, 59, 61-63, 73, 75, 96, 111, 117, 155, 157-159]. В тоже время, углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим [81, 163, 168], и не может применяться рутинно, что обуславливает наличие нерешённых проблем привычной потери беременности при материнской тромбофилии.

Таблица 1 – Тромбофилические состояния, которые могут быть существенными в патогенезе спонтанной потери беременности

Тромбофилические состояния	Патогенез
Мутация гена фактора V (Leiden) G1691A	Нарушение инактивации F Va, F VIIIa
Мутация гена протромбина G20210A	Увеличение генерации протромбина и образования тромбина
Мутация гена ИАП SERPINE 1	Снижение образования плазмينا из плазминогена, нарушение фибринолиза
АФС	Разрушение фосфолипидов клеточных мембран, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция
Гипергомоцистеинемия	Повреждение эндотелия сосудов, эндотелиальная

	дисфункция и гиперкоагуляция
Дефицит PC и PS	Нарушение инактивации F Va, F VIIIa
Дефицит AT III	Нарушение инактивации тромбина, F IXa и F Xa
Гиперактивация ф. Виллебранда (>150%)	Повышение агрегации тромбоцитов в кровеносном русле

Известно, что ряд акушерских осложнений (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, предлежание плаценты, задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода, сосудистые осложнения в послеродовом периоде) и клинически значимые тромбозы с большой долей вероятности ассоциируются с тромбофилией у матери [6, 8, 12, 22, 27, 31, 36, 59, 62, 76, 78, 99, 100, 109, 129, 140, 158, 159, 166].

Риск наследственной предрасположенности к тромбофилическим состояниям подтверждён исследованиями С.А. Васильева (2007), А.П. Момота (2015) и другими [15, 34]. Ряд особенностей анамнеза жизни, семейного и акушерско-гинекологического анамнезов с большой долей вероятности может указывать на риск наличия тромбофилии. К основным наследственным факторам риска относятся инсульты, инфаркты, ишемическая болезнь сердца (ИБС), тромбозы и тромбоз эмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) в семейном анамнезе у ближайших родственников в возрасте до 50 лет [15, 16, 34, 35, 55]. На высокий риск тромбофилии может указывать ряд акушерских осложнений в анамнезе или при настоящей беременности. К ним относятся преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, ЗВУР плода, сосудистые осложнения в послеродовом периоде) и клинически значимые тромбозы в анамнезе [60, 68, 84, 102, 156]. На возможное наличие тромбофилии также могут косвенно указывать общие клинические проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (мигрени), гастроинтестинальные и другие [59, 74, 100, 128, 140, 158]. Поэтому риск возможного наличия тромбофилий необходимо тщательно оценивать и учитывать при проведении скрининга.

## 1.2 Современные подходы к диагностике и коррекции тромбофилий в акушерско-гинекологической практике

### 1.2.1 Современные подходы к диагностике

Диагностика тромбофилии у пациенток с привычной потерей беременности основывается на полном и качественном лабораторном обследовании, без которого невозможно точно определить группу риска, и эффективно проводить профилактику возможных акушерско-гинекологических осложнений в полном объеме [57]. Необходимый объем исследования гемостазиограммы для определения пациенток группы риска представлен в таблице 2 [11, 24, 38, 57]. Если показатели гемостазиограммы не соответствуют нормальным величинам, тогда необходимо углубленное лабораторное исследование гемостаза для установления причины (или нескольких причин) выявленных нарушений (таблица 3) [11, 24, 38, 57].

Таблица 2 – Необходимый объем исследования гемостазиограммы

Фаза гемостаза		Контролируемый показатель	Норма
Первичный гемостаз		Количество тромбоцитов	150-400 x10 <sup>9</sup> /л
Вторичный гемостаз	I фаза	АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	35-45 сек
	II фаза	ПТВ (протромбиновое время)	12-14 сек
		ПТИ (протромбиновый индекс)	0,8-1,0 или 80-105%
		МНО (Международное нормализованное отношение)	0,7-1,1
	III фаза	Концентрация фибриногена	2,0-4,2 г/л
		ТВ (тромбиновое время)	12-17 сек
		ПДФ (продукты деградации фибриногена и фибрина)	2-5 мкг/мл

Фибринолиз	D-димеры (терминальные продукты лизирования сетчатого фибрина)	$\leq 500$ мкг/л
	РКМФ (растворимые фибринмономерные комплексы)	Отсутствуют

Таблица 3 – Дополнительный объем углубленного исследования гемостаза

Контролируемый показатель	Норма
Гематокрит	31,2-39,4%
АТ III	80-120%
РС	69,1-134,1%
PS	63-135%
Плазминоген	72,9-126,9%
Гомоцистеин	$< 12$ мкмоль/л
Антикоагулянт волчаночного типа (ВА)	$< 1,2$

(Продолжение таблицы 3)

Контролируемый показатель	Норма
Титры антител к кардиолипину	Ig M и Ig G $< 10$ МЕ/л
Титры антител к $\beta_2$ -гликопротеину 1	Ig M и Ig G $< 15$ МЕ/л
Мутации генов: фактора V Leiden G1691A, протромбина G20210A и ИАП SERPINE 1	Отсутствуют
Активность ф. Виллебранда	$\leq 150\%$
Агрегационная активность тромбоцитов (индуцированная)	- с АДФ (0,5 и 1,5 мкм/л) – 1,25-2,5 $\times 10^6$ М/л; - с адреналином (5,0 мкм/л) –

	$\leq 5 \times 10^6$ М/л
--	--------------------------

Для исключения инфекционной и воспалительной этиологии спонтанной потери беременности необходимо определение концентрации в крови белков острой фазы воспаления согласно следующим критериям: С-реактивный белок – менее 8 мг/л, антистрептолизин-О – менее 250 ЕД/мл, ревмофактор – менее 18 ЕД/мл, церулоплазмин – не более 0,3 г/л, гаптоглобин – не более 1,2 г/л, фибриноген – не более 4,2 г/л [16, 24, 105, 168].

Клинические проявления различных тромбофилий во многом схожи, в то время как каждая тромбофилия имеет свои диагностические критерии лабораторной идентификации. Так, АФС проявляется симптомокомплексом, который включает клинические и лабораторные признаки. Диагноз устанавливают при наличии как минимум одного клинического и одного из лабораторных критериев (таблица 4), в соответствии с решением комиссии экспертов IX Международного конгресса по АФС (Сидней, 2005 г.) с дополнениями Американского колледжа по акушерству и гинекологии (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012) [111, 116, 138].

Таблица 4 – Диагностические критерии АФС<sup>1</sup>

Клинические критерии	
Сосудистый тромбоз <sup>2</sup>	Один и более клинический эпизод <sup>3</sup> артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов <sup>4</sup> в любом органе или ткани, который подтвержден объективными исследованиями. При гистологическом подтверждении тромбоза не должно быть воспалительных изменений в стенке сосуда.
Акушерская патология	Одна и более необъяснимые потери морфологически нормального плода (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) в сроках гестации 10 и более недель; Одни и более преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой плацентарной недостаточностью <sup>5</sup> , с рождением морфологически нормального плода; Три и более необъяснимых последовательных прерывания беременности в сроках до 10 недель с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий.
Лабораторные критерии	

Волчаночный антикоагулянт	Обнаруживается в плазме в 2-х и более случаях с 12-недельным промежутком. ВА определяют в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного общества “Тромбоз и гемостаз”.
Антитела к кардиолипину (аКЛ)	Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 МЕ/мл <sup>6</sup> или более 99 перцентили) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель, определённых с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).
Антитела к $\beta_2$ -гликопротеину I	Наличие антител к $\beta_2$ -гликопротеину I изотипов IgG и/или IgM (в титрах, превышающих 99 перцентиль) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях с интервалом не менее 12 недель, определённых с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

*Примечания:* <sup>1</sup>Диагноз АФЛС можно снять, если положительные лабораторные тесты и клинические проявления наблюдаются раздельно в течение менее 12 недель или более 5 лет.

<sup>2</sup> Сочетание наследственных или приобретенных факторов риска тромбоза - не повод для исключения пациентов из исследований по АФС.

<sup>3</sup>Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием, при условии, что тромбоз подтвержден соответствующими диагностическими методами, и при отсутствии других причин тромбоза

<sup>4</sup>Поверхностные венозные тромбозы не включены в клинические критерии.

<sup>5</sup>Общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают: ареактивный нестрессовый тест при кардиомониторировании плода, свидетельствующий о гипоксии плода; нарушения кровотока, выявляемые при доплерографии (отсутствие конечного диастолического кровотока в пупочной артерии) также свидетельствует о гипоксии плода; маловодие (индекс амниотической жидкости менее 5 см); масса плода при рождении, составляющая менее 10 перцентили для данного гестационного возраста.

<sup>6</sup>Общепринято результаты анализа оценивать, как «высокопозитивные» (более 60 МЕ/мл), «среднепозитивные» (20-60 МЕ/мл) или «низкопозитивные» (менее 20 МЕ/мл). Результаты менее 10 МЕ/мл рассматриваются как отрицательные.

Дополнительными клиническими критериями диагностики АФС могут являться: сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорей), трофические язвы мягких тканей голени, подногтевые инфаркты, эндокардит и другие [111, 116, 138].

АФС – это аутоиммунный процесс, в основе которого лежит образование в организме в высоком титре аутоантител, взаимодействующих с отрицательно заряженными мембранными фосфолипидами и связанными с ними гликопротеинами. Риск потери беременности у женщин с АФС при отсутствии профилактики и лечения достигает 60% и более [3, 31, 68, 73, 168].

При несвоевременной диагностике АФС, а также при недостаточной или несвоевременной его коррекции, может развиваться катастрофический АФС –

полиорганная недостаточность, которая проявляется острым респираторным дистресс-синдромом, нарушением мозгового и коронарного кровообращения, ступором и дезориентацией, возможно развитие острой почечной и надпочечниковой недостаточности, тромбозов крупных сосудов и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) [6, 11, 32].

Мутации генов фактора V Leiden G1691A, протромбина G20210A и ИАП SERPINE 1 можно диагностировать только с помощью проведения специального генетического исследования образцов крови. Перечисленные мутации могут встречаться как в гомозиготной, так и в гетерозиготной формах. Гомозиготные формы этих мутаций наиболее значимы в патогенезе привычной потери беременности [14, 38, 75, 76, 89, 91, 96, 113, 117, 139, 156]. Однако, по мнению многих учёных, их гетерозиготные формы также могут играть существенную роль при сочетании с другими тромбофилиями [19, 26, 28, 33, 44, 56].

Дефицит природных антикоагулянтов – протеинов C, S и АТ III может быть, как врождённым, так и приобретённым. Все они имеют витамин-К-зависимый механизм синтеза в организме. Поэтому при недостаточном поступлении витамина К с пищей, или при нарушении его всасывания в желудочно-кишечном тракте может сформироваться приобретённый дефицит этих важных природных антикоагулянтов [14, 16, 129, 168].

Гипергомоцистеинемия – это тромбофилическое состояние, при котором концентрация гомоцистеина в крови повышена. Накапливаясь в организме, гомоцистеин повреждает эндотелий сосудов, что способствует пристеночному образованию тромбов, сужению просвета сосудов и замедлению в них тока крови [61]. Различают три степени тяжести гипергомоцистеинемии: лёгкую – 15-30 мкмоль/л, умеренную – 31-100 мкмоль/л и тяжёлую – более 100 мкмоль/л, которая сопровождается гомоцистеинурией [16, 38, 62].

Гомоцистеин не поступает в организм с пищей. Это – непотеиногенная (не участвующая в синтезе белков) аминокислота, промежуточный продукт обмена серосодержащих аминокислот. Гомоцистеин синтезируется из метионина и обратно конвертируется в метионин путем трансметиленовых реакций.

Гипергомоцистеинемия может быть, как врождённой, так и приобретённой. Причины врожденной гипергомоцистеинемии – это полиморфизм или мутации генов, вовлеченных в метаболизм фолиевой кислоты: метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы (MTR), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR). Причины приобретенной гипергомоцистеинемии: дефицит фолиевой кислоты и её производных; дефицит витаминов В12, В6, а также В1 и С; употребление больших доз кофе и алкоголя; курение [5, 28, 36, 56, 168].

Известно, что ф. Виллебранда является ключевым при формировании тромба в мелких артериях, артериолах и артериальных капиллярах, фиксируя тромбоциты на поврежденной сосудистой стенке. Он активно участвует как в клеточном, так и в плазменном гемостазе, и является общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции [16, 24, 47]. Он также является белком острой фазы воспаления и может повышаться при любом воспалении и повреждении эндотелия, что увеличивает склонность к тромбозам [11, 24]. На гиперактивацию ф. Виллебранда указывает повышение его активности более 150% [16, 24].

Углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим, и не может применяться рутинно. На высокую себестоимость существующих методов скрининга тромбофилии указывают в своих работах M.J. Paidas (2005), L. Robertson (2006), J.F. Carbone и R. Rampersad (2010), что делает диагностический поиск тромбофилий часто не оправданным [81, 109, 163].

В связи с вышеизложенным, необходима разработка эффективного и мало затратного метода скрининга на наличие тромбофилии, который позволит сформировать группу риска для углубленного гемостазиологического исследования, что будет способствовать своевременной диагностике и коррекции тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности.

### **1.2.2 Современные подходы к коррекции**

Специалисту акушеру-гинекологу, который занимается прегравидарной подготовкой, ведением беременности и родоразрешением женщин с наличием тромбофилии необходимо иметь следующую полную информацию: о клинических акушерских проявлениях тромбофилии; о лабораторных проявлениях тромбофилии; о состоянии гемостаза у пациентки [57].

В современной акушерско-гинекологической практике для коррекции гемостаза при различных вариантах тромбофилий в прегравидарный период и в динамике гестации могут применяться по показаниям инъекционные низкомолекулярные гепарины (НМГ), витамин К, АТ III, фолиевая кислота, дипиридамо́л, ацетилсалициловая кислота и другие медикаментозные препараты [3, 4, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 29, 31, 34, 36, 45, 51, 58, 67, 69-71, 80, 83, 84, 86, 90, 107, 120-122, 131, 148, 168]. Исследованиями О. Königsbrügge и соавторами (2014) доказана клиническая эффективность и безопасность перорального антикоагулянта ривароксабана у беременных [135].

Вопрос о безопасности и эффективности антикоагулянтной и противотромботической терапии при беременности продолжает обсуждаться, и не все исследователи считают её достаточно эффективной и безопасной [64, 66, 87, 101, 118, 123, 124, 134, 152, 162]. В тоже время исследованиями Р. Bose и соавторов (2005) доказано, что гепарин и аспирин ослабляют процессы апоптоза в плаценте *in vitro* при спонтанной потере беременности ранних сроков [106].

Для коррекции гемостаза при мутациях генов FV (Leiden) и (или) FII G20210A, и (или) ИАП SERPINE 1 назначают один из НМГ в стартовой дозировке [9, 11, 47, 56, 96, 117]:

- Dalteparin sodium 120 МЕ/кг,
- или Nadroparin calcium 86 МЕ/кг (0,01 мл/кг),
- или Enoxaparine sodium 100 МЕ/кг.

Далее дозу НМГ корректируют индивидуально под контролем концентрации D-димеров крови, которые не должны быть более 500 мкг/л. Обязательным условием назначения НМГ является уровень АТ III в крови не менее 85% [57, 58].

При АФС также применяют один из НМГ в стартовой дозировке, которую необходимо корректировать под контролем нормальных показателей D-димеров крови и АТ III. Также при АФС могут применяться дезагреганты – дипиридамола 75–225 мг/сутки и (или) ацетилсалициловая кислота – 75 мг/сутки [57, 58, 69-72, 120, 121, 123, 131]. Однако ацетилсалициловую кислоту можно использовать только до зачатия и во II триместре беременности, и необходимо отменить сразу же после установления факта зачатия [57, 58, 149]. При её использовании у беременных необходимо помнить основные противопоказания, изложенные в инструкции по применению препарата, которая утверждена Министерством здравоохранения Российской Федерации. А именно, ацетилсалициловая кислота:

- проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком;
- у плода может вытеснять билирубин из связи с альбумином, и привести к развитию билирубиновой энцефалопатии.

Ацетилсалициловая кислота противопоказана в I и III триместрах беременности, так как обладает тератогенным действием:

- в I триместре приводит к развитию расщепления верхнего неба;
- в III триместре вызывает преждевременное закрытие артериального протока у плода, гиперплазию легочных сосудов и гипертензию в малом круге кровообращения.

Во II триместре беременности возможен прием ацетилсалициловой кислоты по строгим медицинским показаниям. В послеродовом периоде её применение ограничено, так как она выделяется с грудным молоком, и повышает риск геморрагических проявлений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов [45, 46, 57, 58].

Результаты, полученные отечественными и зарубежными исследователями, демонстрируют эффективность внутривенного введения иммуноглобулина (Ig) у пациенток с АФС и привычной потерей беременности, механизм действия которого до конца неизвестен, однако получаемый эффект достоверен и составляет около 50% [11, 30, 58, 59, 168]. В фолликулиновую фазу менструального цикла перед зачатием Ig внутривенный рекомендуется вводить в

дозе 400 мг/кг (всего 30-45 г) однократно. Вторая доза Ig внутривенного вводится после установления факта беременности – 25 мл через день (3 дозы) в сроке беременности от 7 до 12 недель. Третья доза Ig внутривенного применяется в 24 недели гестации.

Особого внимания заслуживает прегравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с АФС при повышенной концентрации в плазме крови ВА. Лечение таких пациенток должен проводить опытный ревматолог. При умеренном повышении ВА в плазме до 1,5–2,0 вероятность развития акушерских осложнений и тромбоза значительно возрастает. Поэтому, до нормализации ВА от зачатия следует воздержаться. Назначают НМГ и препараты для подавления аутоиммунного процесса. При отсутствии эффекта может быть введен Ig внутривенный 25 мл через день (3 дозы), в этом случае целесообразно планировать его повторные введения в I триместре, в 24 недели гестации и перед родами. После нормализации ВА (менее 1,2 условных единиц) зачатие можно планировать [11, 32, 57, 58, 116].

При значительном повышении в плазме ВА более 2,0 вероятность развития акушерских осложнений и тромбоза очень велика. Поэтому, от зачатия следует воздержаться в течение ближайших 6-12 месяцев. Показано углубленное обследование и лечение АФС с участием опытного ревматолога. Планирование беременности возможно только после устойчивой нормализации ВА (менее 1,2) в течение не менее 6-12 месяцев [57, 58, 116].

Для коррекции дефицита АТ III (менее 85%) применяют диету богатую витамином К [11, 47]. Очень быстро нивелировать даже выраженный дефицит можно внутривенным введением концентрата АТ III 10-30 МЕ/кг со скоростью до 300 МЕ в минуту [57, 58]. Однако медикаментозный препарат концентрата АТ III является дорогостоящим и не всегда доступен, а диета, богатая витамином К, может оказаться малоэффективной при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В таких случаях может применяться синтетический водорастворимый аналог витамина К – медикаментозный препарат фитоменадион 10–20 мг внутрь. Фитоменадион может вводиться также парентерально (внутримышечно или

внутривенно) в индивидуальных дозировках, согласно инструкции по его применению [57]. На эффективность проводимой коррекции указывает повышение уровня АТ III в крови более 85% [24, 38, 57, 105].

При дефиците протеинов С и (или) S назначают один из препаратов НМГ, а также диету, богатую витамином К [9, 11, 47, 56, 57]. Эффективность коррекции дефицита РС и PS оценивают по нормализации их уровня в крови и концентрации D-димеров не более 500 мкг/л [57].

Диета, богатая витамином К, необходима всем пациенткам с привычной потерей беременности при дефиците природных антикоагулянтов – АТ III, протеинов С и S, которые имеют витамин-К-зависимый механизм синтеза, а также при длительной гепаринотерапии. Продукты с наибольшим содержанием витамина К – листовая зелень, зелёные овощи, болгарский перец, морковь, томаты и фрукты зелёного цвета [57].

Для коррекции гипергомоцистеинемии у пациенток с привычной потерей беременности показано назначение фолиевой кислоты, а также витаминов группы В (В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub>) и С, которые являются кофакторами синтеза метионина из гомоцистеина. При умеренной гипергомоцистеинемии (15-30 мкмоль/л) фолиевую кислоту назначают в дозировке 0,4–0,8 мг/сутки до нормализации гомоцистеина в крови (4,2–12 мкмоль/л). Далее, поддерживающая доза фолиевой кислоты может составлять 0,1–0,2 мг/сутки под контролем нормальных показателей гомоцистеина и коагулограммы [11, 36, 83, 168].

У пациенток с умеренной гипергомоцистеинемией (31-100 мкмоль/л) и тяжёлой формой данной патологии (гомоцистеин более 100 мкмоль/л) необходима диагностика полиморфизма или мутации генов, вовлеченных в метаболизм фолиевой кислоты (MTHFR, MTR и MTRR). Для коррекции гипергомоцистеинемии у пациенток с гомозиготной мутацией гена MTHFR необходимо активное участие опытного врача-гематолога. Суточные дозы фолиевой кислоты у таких пациенток подбираются индивидуально и могут составлять от 1 г до 5 г в сутки. Вопрос о возможности безопасного вынашивания

беременности необходимо решать коллегиально, после стойкой нормализации концентрации гомоцистеина в крови [11, 16, 28, 47, 62].

Таким образом, результатами современных научных исследований подтверждена важная роль тромбофилии в патогенезе привычной потери беременности, накоплены научные знания, позволяющие выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин данной патологии. Однако основные механизмы спонтанной потери беременности при тромбофилиях до конца не выяснены, отсутствует доступный метод скрининга на тромбофилии, что обуславливает недостатки диагностики и эффективности большого числа существующих методов коррекции.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объём и структура исследования

#### 2.1.1 Объём исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач всего обследовано 136 женщин, из них 103 пациентки со спонтанной потерей беременности в анамнезе и 33 женщины контрольной группы. Все исследования выполнены на базе городской клинической больницы №8 г. Рязани и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Распределение женщин по группам представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение женщин по группам исследования

Группы женщин	Критерий распределения по группам	Количество
Основная (группа 1)	Привычная потеря беременности	57
- подгруппа 1А	Скрининг тромбофилий предварительно	30
- подгруппа 1Б	Скрининг тромбофилий ретроспективно	27
Сравнения (группа 2)	Однократная потеря беременности	46
Контрольная группа	Двое и более родов в анамнезе, отсутствие репродуктивных потерь	33

Основную группу (группа 1) составили 57 пациенток с привычной потерей беременности, у которых имелось 2 и более самопроизвольных выкидыша или неразвивающиеся беременности в анамнезе. В подгруппу 1А включены 30 женщин, у которых скрининг тромбофилий предшествовал их лабораторной диагностике. Подгруппу 1Б составили 27 женщин, у которых скрининг был применён после лабораторной диагностики тромбофилий. В группу сравнения

включены 46 пациенток с однократным самопроизвольным выкидышем или замершей беременностью в анамнезе. Контрольную группу составили женщины без отягощенного акушерского и гинекологического анамнезов и экстрагенитальной патологии, которые дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений.

Критерии включения женщин в группы исследования и исключения их из групп исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Критерии включения женщин в группы и исключения из групп

Критерии	Группы исследования		
	Основная (группа 1)	Сравнения (группа 2)	Контроль
Включения в группы	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 2 и более спонтанных потери беременности в анамнезе.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Однократная потеря беременности в анамнезе.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Двое и более самостоятельных родов в анамнезе без существенных осложнений.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Отсутствие ВПР плода подтверждено УЗИ и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона);</li> <li>● Отсутствие критериев исключения.</li> </ul>		
Исключения из групп	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Наличие акушерских и экстрагенитальных причин невынашивания (ИЦН, эндокринных нарушений, инфекционной патологии и др.).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Наличие аномалий развития плода (эмбриона) в анамнезе;</li> <li>● Клинически значимые гинекологические и экстрагенитальные заболевания;</li> <li>● Медикаментозная коррекция гемостаза;</li> <li>● Гормональная контрацепция;</li> <li>● Эктопическая беременность в анамнезе;</li> <li>● Повышенная концентрация белков острой фазы воспаления.</li> </ul>		

У пациенток групп 1 и 2 были исключены акушерские и экстрагенитальные причины потери беременности, в том числе истмиоцервикальная недостаточность (ИЦН), эндокринные нарушения и инфекционная патология. Отсутствие врождённых пороков развития (ВПР) плода было подтверждено ультразвуковым исследованием (УЗИ) и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). Медикаментозная коррекция гемостаза, применение гормональной контрацепции, эктопическая беременность в анамнезе, а также наличие клинически значимых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний являлись общими критериями исключения из групп исследования. Также у пациенток всех групп было исключено повышение концентрации в крови белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРБ), антистрептолизина-О (АСЛ-О), ревмофактора (RF) и фибриногена, согласно следующим критериям: СРБ менее 10 мг/л, АСЛ-О менее 250 ЕД/мл, RF менее 18 ЕД/мл, фибриноген не более 4,2 г/л [16].

Возраст пациенток основной и контрольной групп существенно не отличался и составил соответственно –  $30,2 \pm 0,91$  и  $30,2 \pm 0,85$  лет ( $p_{t-test} > 0,05$ ). В группе сравнения он был достоверно меньше ( $26,9 \pm 0,47$  лет,  $p_{t-test} < 0,05$ ), что связано с паритетом беременностей по критерию включения.

### **2.1.2 Структура исследования**

Методической основой исследования являлся системный подход. Структура исследования включала несколько этапов, направленных на достижение цели путём решения поставленных задач.

На начальном этапе проведен анализ современного состояния проблемы привычной потери беременности при наследственных и приобретенных тромбофилиях, а также современных подходов к диагностике и коррекции тромбофилических состояний в акушерско-гинекологической практике, что позволило определить дальнейшие этапы исследования. Следующий этап

включал определение групп исследования и набор пациенток в группы, согласно критериям включения и исключения.

Очередным этапом исследования явилась оценка роли тромбофилических состояний в патогенезе привычной потери беременности на основе анализа риска наличия тромбофилий, результатов их лабораторной диагностики и сравнительной характеристики состояния системы гемостаза, а также особенностей гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с некорригированной тромбофилией в I триместре гестации.

Анализ риска тромбофилий, а также исследование и оценка результатов их лабораторной диагностики и состояния системы гемостаза выполнялись всем женщинам, включённым в исследование. Риск возможного наличия тромбофилий оценивали на основе современных научных данных, изложенных в главе 1 [8, 11, 15, 16, 22, 25, 31, 32, 34, 35, 47, 55, 56, 59, 63, 76, 78, 99, 100, 109, 111, 128, 129, 138, 159, 166]. Образцы крови для лабораторной диагностики тромбофилий брали на 19–21 день овуляторного менструального цикла, в предполагаемый имплантационный период. Исследование проводили дважды – через 6 и 9 месяцев после завершения последней беременности.

Изучение гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток основной группы проводилось ретроспективно, путём морфометрической оценки трофобласта в образцах тканей спонтанно прервавшихся или замерших ранее беременностей. В контрольной группе выполнялось проспективное гистологическое исследование ткани хориона, взятой при плановом искусственном аборте, который проводился по желанию женщины. У всех женщин беременность прерывалась хирургически – методом вакуум-аспирации или рутинного выскабливания матки. В день операции проводилось УЗИ органов малого таза для уточнения срока беременности, исключения или подтверждения замершей беременности. Выполнено гистологическое исследование 49 образцов эмбриональной ткани, взятых у 24 пациенток основной группы в I триместре беременности. Контролем служили образцы эмбриональной ткани 33 женщин контрольной группы.

Заключительный этап исследования включал научное обоснование и разработку метода и алгоритма скрининга тромбофилий, определение основных принципов и состава медикаментозной коррекции гемостаза на прегравидарном этапе и в динамике гестации, а также оценку клинической эффективности научных разработок. В подгруппе 1А скрининг тромбофилий предшествовал их лабораторной диагностике, при количестве баллов менее трёх пациентки в исследование не включались. В подгруппе 1Б, группе 2 и в контроле оценка скрининга проводилась после лабораторной диагностики тромбофилий.

На основе сопоставления результатов лабораторной диагностики тромбофилий с распределением маркеров их вероятного наличия и результатами суммарной оценки анкеты–опросника разработан метод скрининга тромбофилий, проведена оценка его эффективности. На основе результатов исходов беременности и родов для матери и плода оценена эффективность прегравидарной коррекции гемостаза и её коррекции в динамике гестации у пациенток с лабораторно подтверждённой тромбофилией. Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы на основе обсуждения полученных результатов.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клинические методы**

Для объективной оценки состояния пациенток в работе использованы опрос, общее объективное исследование пациенток и специальное акушерско-гинекологическое обследование.

Опрос женщин состоял из общей и специальной части. Общий анамнез включал: паспортные данные, имеющиеся жалобы, условия труда и быта, наследственность, аллергоанамнез, перенесенные заболевания и гемотрансфузии.

Особое внимание уделялось детальной оценке анамнеза жизни, семейного и акушерско-гинекологического анамнезов с целью выявления основных паттернов,

которые с большой долей вероятности могли указать на возможное наличие наследственных и приобретённых тромбофилических состояний, а именно:

- потеря двух и более беременностей в анамнезе;
- отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными;
- клинически значимые тромбозы в анамнезе;
- наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ишемической болезни сердца у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- наличие в семейном анамнезе тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста плода в анамнезе;
- тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия;
- клинические проявления, указывающие на возможное наличие тромбофилий со стороны центральной нервной системы или гастроинтестинальные проявления;
- мигрени и венозные осложнения при приёме оральных контрацептивов;
- болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников.

Специальный анамнез включал: характеристику менструальной и половой функций, возраст и здоровье мужа, оценку репродуктивного статуса, перенесенные гинекологические заболевания, акушерские и перинатальные осложнения.

Общее объективное исследование проводили с целью выявления заболеваний важнейших органов и систем, которые могут осложнить зачатие, течение беременности и родов. Объективное исследование проводили по общепринятым правилам, начиная с оценки общего состояния, измерения температуры тела, осмотра кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Затем обследовали органы кровообращения, дыхания, пищеварения, мочевыделительную, нервную и эндокринную системы.

Специальное обследование включало: наружное и внутреннее акушерско-гинекологическое исследование. Наружное исследование проводили путем осмотра, измерения и пальпации. При осмотре обращали внимание на рост женщины, телосложение, состояние кожных покровов, подкожной жировой клетчатки, выраженность развития вторичных половых признаков. Состояние молочных желез оценивали при их осмотре и пальпации в положении стоя и лёжа. Исследование таза проводили путем осмотра, пальпации и измерения его размеров. Внутреннее гинекологическое исследование включало осмотр шейки матки в зеркалах, простую и расширенную кольпоскопию, бимануальное гинекологическое исследование.

Для оценки степени риска тромбофилий была разработана специальная анкета-опросник, включающая основные критерии (маркеры) их вероятного наличия (информация о разработке подробно изложена в главах 4 и 5 с результатами собственных исследований). Анкету-опросник заполняли по результатам оценки анамнеза жизни, семейного и акушерско-гинекологического анамнезов, а также данным первичной медицинской документации.

### **2.2.2 Лабораторные методы**

Состояние системы гемостаза оценивали на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам [16, 24, 31, 38, 57, 105, 111]: D-димеры, ПТВ, АЧТВ, международное нормализованное отношение (МНО), активность факторов протромбинового комплекса, каолиновое время, лебетоксовое время, концентрация фибриногена, гематокрит, тромбоциты периферической крови, АТ III, PC, PS, фибринолиз, волчаночный антикоагулянт (ВА), титры антител (Ig M, Ig G) к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину 1 и протромбину, мутация гена фактора V (Leiden) – G1691A, мутация гена протромбина – G20210A, мутация ИАП SERPINE 1, концентрация гомоцистеина, агрегация тромбоцитов с 4 индукторами (растворы ристомидина 7,5 мг/мл, коллагена 20,0 мкмоль/л, адреналина 5,0 мкмоль/л и АДФ 2 мкг/л), активность ф. Виллебранда.

Венозную кровь получали путем пункции периферической вены без наложения жгута. Кровь стабилизировали раствором цитрата натрия (3,8%) в соотношении 1:9. После центрифугирования при 200g в течение 10 минут при комнатной температуре получали плазму богатую тромбоцитами. Для получения бедной тромбоцитами плазмы тромбоцитарную плазму центрифугировали с ускорением 2000g при температуре 4-8° С в течение 10 минут. Бестромбоцитарную плазму расфасовывали на аликвоты в пластиковые пробирки и при необходимости замораживали при температуре -70° С.

Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе «Sysmex 660» производства Sysmex (Япония). Для определения показателей гемостаза – ПТВ, АЧТВ, ТВ, содержание фибриногена, МНО, активность факторов протромбинового комплекса, D-димеров использовали стандартные реагенты производства Siemens (Германия). Контроль качества показателей коагулограммы проводили с применением контрольной плазмы Siemens (Германия), аттестованной по 11-м параметрам гемостаза в нормальной области и с патологическим уровнем показателей гемостаза.

Для определения АЧТВ использовали реагент «Pathromtin SL». Принцип АЧТВ-теста заключается в том, что к исследуемой плазме добавляют реагент, приготовленный на основе синтетических фосфолипидов и активатора эллаговой кислоты. Регистрация время образования сгустка фиксируется прибором автоматически после добавления ионов кальция.

Определение протромбина по Квику является высокочувствительным и простым тестом для оценки нарушений во внешнем пути процесса свертывания крови. Этим тестом определяется активность нескольких факторов свертывания крови (факторов протромбинового комплекса): II, V, VII, X факторы [16, 24, 38]. Для определения ПВ использовали реагент «Thromborel» производства Siemens (Германия).

Принцип определения ПТВ основан на том, что к исследуемой цитратной плазме добавляется стандартная доза тромбопластин-кальциевой смеси, при этом

происходит образование фибринового сгустка, который зависит только от активности факторов внешнего и общего пути процесса свертывания крови (II, V, VII, X факторы). Время образования сгустка фиксируется на приборе автоматически от момента прибавления к плазме тромбопластин-кальциевого реактива. Прибор автоматически рассчитывает процентное содержание протромбина по Квику, используя данные калибровочной кривой, построенной с помощью стандартной плазмы «Standart plasma» Siemens (Германия). Значение ПВ и протромбина по Квику зависят от активности тромбопластина. При использовании стандартизованного по международному индексу чувствительности (ISI, МИЧ) тромбопластина рассчитывали международное нормализованное отношение (INR, МНО). МИЧ для «Thromborel» равен 0,96. МНО – это протромбиновое отношение (ПО), полученное с эталоном тромбопластина возведенное в степень МИЧ ( $\text{МНО} = \text{ПО}^{\text{МИЧ}}$ ). Отношение ПТВ пациента к ПТВ донора (здорового) является показателем ПО [16, 24, 38].

При определении АЧТВ и ПТВ для исключения влияния разной серии наборов реагентов прибор автоматически рассчитывает – нормализованное отношение полученных результатов к нормальной контрольной плазме, то есть коэффициент (Ratio) [16, 24, 38].

Для определения концентрации фибриногена использовали реагент «Multifibren U». Определение содержания фибриногена по методу Клаусса на гемокоагулометре основано на измерении времени образования фибринового сгустка избытком тромбина. Концентрацию фибриногена вычисляли по калибровочному графику, используя стандартную плазму «Standart plasma» Siemens (Германия) с известным содержанием фибриногена.

Определение ВА и титра антител (Ig M, Ig G) к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину 1 и протромбину проводили для комплексной диагностики АФС. Определение титра антител к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину 1 и протромбину проводилось иммуноферментным методом с применением тест-систем «Anti-Cardiolipin IgG/IgM», «Anti-beta-2-Glycoprotein IgG/IgM», «Anti-Protrombin IgG/IgM» производства ORGENTEC (Германия). Измерение оптических

плотностей и расчет концентраций проводили на микропланшетном фотометре «Stat FAX 3200».

Для определения волчаночного антикоагулянта использовали 2 тест-системы ООО «Фирма технология-стандарт». Для скрининга антикоагулянта волчаночного типа плазму тестировали с помощью набора «Экспресс-Люпус-тест», для подтверждения использовали набор «Люпус-тест». В плазме крови ВА связывается с отрицательно заряженными фосфолипидами и белково-фосфолипидными комплексами и тормозит активацию и взаимодействие между собой плазменных факторов свертывания внутреннего пути. Наиболее четко эти нарушения выявляются в фосфолипид-зависимых коагуляционных тестах. Определение ВА основано на том, что гипокоагуляция, обусловленная этими ингибиторами свертывания и выявляемая фосфолипид-зависимыми тестами, не корректируется нормальной бедной тромбоцитами плазмой, но исправляется добавлением разрушенных нормальных тромбоцитов (тромбоцитина) [16, 24, 38].

Для исследования функционального состояния гемостаза использовали такие тесты, как определение активности физиологических антикоагулянтов – АТ III, РС и PS XII – зависимого фибринолиза, а также маркера тромбинэмии - D-димеров. Для определения активности АТ III, РС и PS использовали готовые наборы реагентов на основе хромогенных субстратов фирмы Siemens (Германия) для автоматического коагулометра «Sysmex 660». Для определения активности АТ III использовали реагент «Berichrom Antithrombin». Определение активности АТ III осуществлялось в два этапа: инкубирование образцов плазмы с реагентом, содержащим фактор Ха свёртывания крови и измерение остаточной активности фактора Ха по скорости высвобождения свободного паранитроанилина, которая обратно пропорциональна активности АТ III в исследуемом образце. Для определения активности РС использовали реагент «Berichrom Protein C». Образцы плазмы инкубировали с активатором РС далее измеряли активность активированного РС. Активность активированного РС прямо пропорциональна скорости высвобождения свободного паранитроанилина. Для оценки фибринолитической активности плазмы использовали унифицированный метод

определения XIIa зависимого эуглобулинового лизиса. В основу метода положен факт ускорения лизиса эуглобулинов, полученных из обработанных коалином бедной тромбоцитами плазмы [16, 24, 38].

Для определения D-димеров использовали тест-систему «D-Dimer» Helena (Германия). Определение D-димеров основано на использовании моноклональных антител, специфически связывающихся с D-доменами при полимеризации фибрина. Выполненные исследования проводились с применением контрольных материалов.

Проведена молекулярно-генетическая диагностика наследственных тромбофилий – определено носительство следующих мутаций: мутация гена фактора V (Leiden) – G1691A, мутация гена протромбина – G20210A, мутация ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Идентификация мутаций, ассоциированных с развитием наследственных форм тромбофилии, проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «CFX96 BioRad» (США). В работе использовались готовые наборы реагентов для определения мутаций «SNP-экспресс-кардиогенетика» фирмы «ЛИТЕХ» (Россия). Использовались следующие наборы для определения мутаций «SNP-экспресс-кардиогенетика»: комплект реагентов Arg 506 Gln для АС-ПЦР выявления полиморфизма в гене F5 (Лейден) формат в реальном времени; комплект реагентов для АС-ПЦР выявления полиморфизма G20210A в гене F2 (протромбин); комплект реагентов для АС-ПЦР выявления полиморфизма PAI-1 675 56/46 – мутация ингибитора активатора плазминогена.

Определение концентрации гомоцистеина проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате «StatFax 3200» с помощью тест-системы «Axis® Homocysteine ELISA» Axis-Child (США). Измерение оптической плотности образцов проводили с помощью микропланшетного ридера «StatFax 3200» (США) при длине волны 450 нм.

Агрегационную способность тромбоцитов изучали на агрегометре «Chrono-Log440 (США). В основе принципа работы агрегометра положен метод Борн (метод светорассеивания). Мерой агрегационного процесса является графически

регистрируемое падение оптической плотности плазмы крови в результате потребления тромбоцитов в агрегатах, образующихся под воздействием индуктора. Для оценки процесса агрегации тромбоцитов применяли следующие индукторы: раствор аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) (5 мкмоль/л); раствор адреналина (5,0 мкмоль/л), раствор коллагена (20,0 мкмоль/л) и раствор ристамицина (1,25 мг/мл). Использовали реагенты фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Регистрировали агрегатограммы с каждым индуктором. Для оценки агрегационной функции тромбоцитов учитывали следующие параметры: скорость агрегации клеток за 30 секунд, степень агрегации и время достижения максимальной агрегации.

Активность фактора Виллебранда определяли реагентами «Von Willebrandt Reagent» фирмы Siemens (Германия). Принцип метода основан на агглютинации тромбоцитов в присутствии фактора Виллебранда и ристоцетина А [24, 38].

### **2.2.3 Инструментальные методы**

Из специальных инструментальных методов исследования в работе применялись УЗИ, кольпоскопия и гистероскопия.

УЗИ органов малого таза выполнялось всем пациенткам в динамике менструального цикла с использованием ультразвуковых сканеров «ACCUVIX V10-RUS» производства Samsung Medison Co.Ltd (Корея) и «SONOACE 8000EX PRIME» производства «Medison Co. Ltd» (Корея). Для исследования применялись конвексные вагинальные датчики с частотой 4-9 МГц и конвексные абдоминальные датчики с частотой 2-8 МГц.

Экспертная оценка результатов УЗИ в динамике предыдущих беременностей у пациенток в группах 1 и 2 была дана ретроспективно по материалам медицинской документации.

Простая и расширенная кольпоскопия проведена всем пациенткам для исключения патологии шейки матки с использованием кольпоскопа «Cetus II/III GOLD LIGHT» производства MS Westphalia GmbH (Германия).

Гистероскопическая оценка состояния эндометрия выполнена 57 (100%) пациенткам основной группы и 37 (80,4%) женщинам группы сравнения с использованием эндоскопического оборудования в составе стойки гистероскопической медицинской для аппаратуры «Classic-cart ITD» (Германия), осветителя 250.2H «LUT Labor-und» (Германия), видеомонитора жидкокристаллического медицинского 19, 220 вт MD-1 «Hey Si El Allround Computerdienst Leipzig GmbH» (Германия), аквапуратора «LUT Labor-und» (Германия), камеры эндоскопической «C1 Multi LUT Labor-und» (Германия), трубки оптической с инструментальным и ирригационным каналом производства ООО НПФ «Крыло» (Россия), а также гистерофиброскопа «OES OLYMPUS NYF» модель «XP OLYMPUS» производства MEDICAL SYSTEMS CORP (Япония).

Оценку внутриутробного состояния плода в динамике беременности проводили в соответствии с разработанными нами методическими рекомендациями [37].

#### **2.2.4 Гистологические и морфометрические методы**

Выбор гистологических методик и фиксатора определялся задачами исследования. Для гистологического исследования отбирались образцы эмбриональных тканей величиной 0,5x0,5 см. Материал фиксировался в 10% нейтральном формалине, затем помещался в специальные «МегаКассеты» в гистологический процессор замкнутого цикла «Tissue-Tek VIP<sup>TM</sup> 5» производства Sakura Seiko co Ltd (Япония), где проводились последовательно фиксация, дегидратация, обезжиривание и пропитывание формалином. Твердые парафиновые блоки изготавливались в модульной системе заливки парафином «Tissue-Tek VIP<sup>TM</sup> 5» производства Sakura Seiko co Ltd (Япония).

Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 3 мкм на ротационном микротоме «Accu-cut-SRMtm 200» производства Sakura Finetek Europe B.V. (Нидерланды). Срезы расправляли на водяной бане «Bio Optica» производства Sakura Seiko co Ltd (Япония), помещали на стекла, подсушивали на столике для гистологических препаратов «Sakura 1452» производства Sakura Seiko co Ltd

(Япония) и окрашивали гематоксилином и эозином в мультитейнере автоматическом гистологическом «Tissue-Tek Prisma E 2S» производства Sakura Seiko со Ltd (Япония). Все исследования выполнены с использованием общепринятых методов [2, 77, 92, 151].

В окрашенных препаратах проводили морфометрическую оценку новых генераций ворсин хориона в поперечном сечении по программе Adobe Photoshop Cs3 Extended с помощью медицинского прямого микроскопа для лабораторных исследований «СХ-41» производства Olympus Corporation (Япония) с цифровой камерой, которая передаёт изображение ворсин на экран компьютера при увеличении в 100 раз. В каждом гистологическом препарате исследовали максимальное количество новых генераций ворсин хориона. Все измерения проводили в  $\text{мкм}^2$  площади среза.

Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона представлен на рисунке 2.

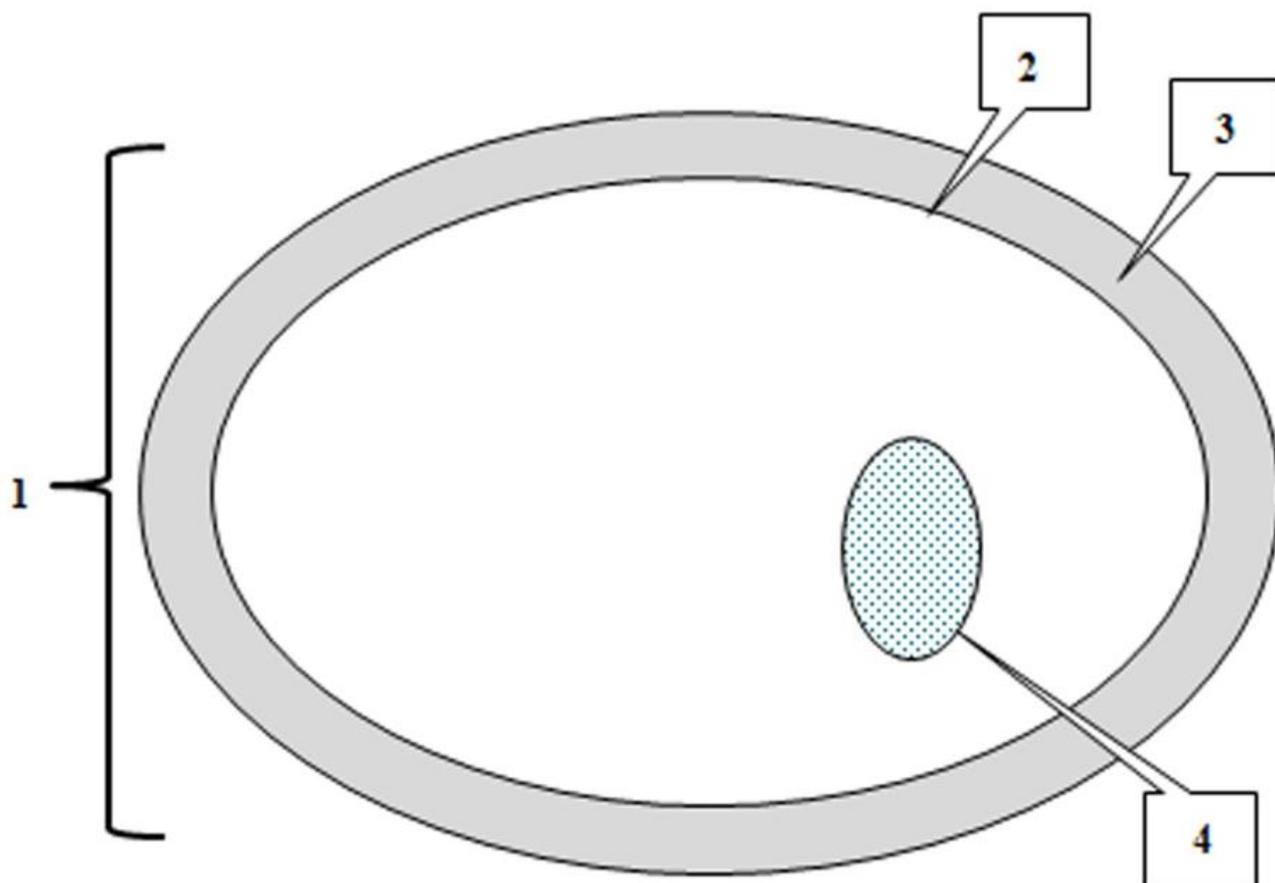


Рисунок 2 – Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона, где 1 – определение площади ворсин хориона, 2 – общая площадь стромы ворсин хориона, 3 – площадь трофобластического эпителия, 4 – площадь сосудов ворсин хориона.

Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона включал следующие этапы:

- 1) определение площади ворсин хориона по внешнему контуру эпителиального покрова;
- 2) измерение общей площади стромы ворсин хориона по внутреннему контуру их эпителиального покрова;
- 3) расчёт площади трофобластического эпителия по разнице площади ворсин и общей площади стромы;
- 4) измерение площади сосудов по их внешнему контуру.

### **2.2.5 Социально-гигиенические методы**

Методической основой проведенного исследования явился системный подход. В работе использован системно-структурный анализ спонтанных репродуктивных потерь, а также паритета и исхода беременностей по данным медицинской документации и анамнеза.

Экспертная оценка всех случаев спонтанной потери беременности выполнена по данным первичной медицинской документации специализированных стационаров. Источниками информации для анализа служила следующая первичная медицинская документация:

- медицинская карта амбулаторного больного (учетная форма 025/у);
- индивидуальная карта беременной и родильницы (учетная форма 111/у);
- история родов (учетная форма 096/у);
- медицинская карта стационарного больного (учетная форма 003/у);
- направление на патогистологическое исследование (учетная форма 218);

– протоколы заседания лечебно-контрольных советов и комиссий, материалы комиссий Министерства здравоохранения Рязанской области по разбору случаев репродуктивных потерь.

### **2.3 Статистические методы обработки результатов исследования**

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью компьютерного пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft, Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [49].

Первый этап анализа количественных показателей включал проверку правильности распределения величин. При этом использовали методы Shapiro-Wilk's W-test и Kolmogorov-Smirnov test. На следующем этапе обработки данных проводили расчет основных параметров описательной статистики (среднее арифметическое, медиана, 25-й и 75-й процентиля, доверительный интервал – 95,00% - +95,00%, стандартное отклонение, стандартная ошибка). В случае соответствия распределяемых величин параметрическим критериям, применяли методы параметрической статистики.

Результаты обработаны методом вариационной статистики с определением среднего арифметического и ошибки среднего для каждой группы сравниваемых показателей. Достоверность различий ( $p$ ) между сравниваемыми группами признана значимой по критерию  $t$  (Стьюдента-Фишера) при вероятности безошибочного прогноза  $\geq 95\%$  ( $p < 0,05$ ). В случае отличного от нормального распределения данных для дальнейшего анализа применяли методы непараметрической статистики. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни ( $U$ ).

Для анализа динамики величин использовали тест Уилкоксона ( $T$ ). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в

исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия ( $\chi^2$ ). Результаты исследований считали достоверными, а различия между показателями значимыми, при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследований представлены в виде:  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – ошибка среднего;  $Me$  (25-75%), где  $Me$  – медиана, 25-75% – процентиля;  $p$  – достигнутый уровень значимости;  $n$  – объем анализируемой выборки, % – удельный вес [49].

## ГЛАВА 3 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

### 3.1 Антропометрические показатели и индекс массы тела

Сравнительная характеристика антропометрических показателей и индекса массы тела (ИМТ) в клинических группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей и индекса массы тела в клинических группах

Показатели	Клинические группы		
	Группа 1 (n=57)	Группа 2 (n=46)	Контроль (n=33)
Рост, см			
– $M \pm m$	165±1,2	166±0,9	165±0,9
– разброс ( <i>min–max</i> )	(147–176)	(156–177)	(153–174)
Масса тела, кг			
– $M \pm m$	61,5±1,95	62,6±1,49	63,1±1,66
– разброс ( <i>min–max</i> )	(38–94)	(46–93)	(47–95)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>			
– $M \pm m$	22,9±0,62	22,8±0,52	23,1±0,58
– разброс ( <i>min–max</i> )	(17,6–30,4)	(18,9–29,7)	(20,1–31,4)

*Примечание:* Статистически значимые различия среднего показателя по критерию соответствия Стьюдента (t-test,  $p < 0,05$ ): \* - в сравнении с контролем, \*\* - между группами 1 и 2.

Антропометрические показатели и ИМТ не имели значительных различий между группами ( $p_{t-test} > 0,5$ ). Избыточную массу тела с величиной ИМТ 25 и более имели 13 (22,8%) пациенток основной группы, 9 (19,6%) группы сравнения и 9 (27,3%) женщин контрольной группы. Дефицит массы тела с ИМТ менее 18,5

выявлен у 5 (8,8%) пациенток основной группы. Остальные женщины имели нормальную массу тела.

### 3.2 Уровень образования, характер трудовой деятельности и социальное положение

Распределение женщин по уровню образования, характеру трудовой деятельности и социальному положению представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение женщин по уровню образования, характеру трудовой деятельности и социальному положению

Контингент обследованных женщин	Клинические группы					
	Группа 1		Группа 2		Контроль	
	п	%	п	%	п	%
Образование:						
- высшее	27	47	21	46	15	46
- среднее специальное	17	30	12	26	11	33
- среднее	13	23	13	28	7	21
Служащие	25	44	19	41	14	42
Рабочие	27	47	18	39	16	49
Учащиеся	5	9	5	11	–	–
Неработающие	–	–	4	9	3	9
Городские жительницы	48	84	36	78	25	76
Сельские жительницы	9	16	10	22	8	24
Состоят в браке	51	89,5	37	80	29	88
Не состоят в браке	6	10,5	9	20	4	12
Всего женщин в группах	57	100	46	100	33	100

*Примечание:* п – количество женщин, % - их удельный вес в группах исследования.

При анализе социального статуса женщин получены следующие результаты. Высшее образование в группе 1 имели 27 (47%) пациенток, в группе 2 – 21 (46%), в контрольной группе – 15 (46%). Достоверных различий по удельному весу женщин с высшим образованием в основных группах по сравнению с контрольной группой не выявлено ( $\chi^2_{\text{(группа 1, контроль)}}=0,02, p>0,05$ ;  $\chi^2_{\text{(группа 2, контроль)}}=0,05, p>0,05$ ). Среднее специальное образование в группе 1 имели 17 (30%) женщин, во 2 группе – 12 (26%), в контрольной группе – 11 (33%). Существенных различий по удельному весу женщин со средним специальным образованием в основных группах по сравнению с контролем не выявлено ( $\chi^2_{\text{(группа 1, контроль)}}=0,13, p>0,05$ ;  $\chi^2_{\text{(2 группа, контроль)}}=0,24, p>0,05$ ). Среднее образование в группе 1 имели 13 (23%) пациенток, в группе 2 – 13 (28%), в контроле – 7 (21%). Значительных различий по удельному весу женщин со средним образованием в основных группах по сравнению с контролем также не выявлено ( $\chi^2_{\text{(группа 1, контроль)}}=0,04, p>0,05$ ;  $\chi^2_{\text{(2 группа, контроль)}}=0,55, p>0,05$ ).

Служащими являлись 25 (44%) женщин группы 1, 19 (41%) пациенток группы 2 и 14 (42%) в группе контроля. Достоверных различий по удельному весу служащих в основных группах по сравнению с контрольной группой не выявлено ( $\chi^2_{\text{(группа 1, контроль)}}=0,09, p>0,05$ ;  $\chi^2_{\text{(группа 2, контроль)}}=0,07, p>0,05$ ). Рабочими являлись 27 (47%) женщин в группе 1, 18 (39%) – в группе 2 и 16 (49%) в контроле. Значительных различий по удельному весу рабочих в основных группах по сравнению с контролем не зарегистрировано ( $\chi^2_{\text{(группа 1, контроль)}}=0,75, p>0,05$ ;  $\chi^2_{\text{(2 группа, контроль)}}=2,17, p>0,05$ ). Учащимися высших и средних специальных учреждений являлись 9% и 11% пациенток в группах 1 и 2, соответственно. В контрольной группе учащихся женщин не было. Не работали 4 (9%) пациентки группы 2. Среди женщин контрольной группы 3 (9%) находились в декретном отпуске по уходу за ребёнком.

Городскими и сельскими жительницами были соответственно – 48 (84%) и 9 (16%) пациенток группы 1, 36 (78%) и 10 (22%) пациенток группы 2, 25 (76%) и 8 (24%) женщин контрольной группы. Достоверных различий по удельному весу

городских и сельских жительниц в основных группах по сравнению с контролем не зарегистрировано ( $\chi^2_{(группа 1, контроль)}=0,39, p>0,05$ ;  $\chi^2_{(группа 2, контроль)}=0,04, p>0,05$ ).

Замужем были 51 (89,5%) пациентка группы 1, 37 (80%) – группы 2 и 29 (88%) женщин в группе контроля. Значительных различий по удельному весу замужних и незамужних женщин в основных группах по сравнению с контрольной не выявлено ( $\chi^2_{(группа 1, контроль)}=0,07, p>0,05$ ;  $\chi^2_{(группа 2, контроль)}=1,32, p>0,05$ ).

Таким образом, группы практически однородны по уровню образования, характеру трудовой деятельности и социальному положению.

### 3.3 Менструальная функция и паритет

Сравнительная характеристика менструальной функции женщин в группах исследования представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика менструальной функции женщин,  $M \pm m$

Характеристика менструальной функции	Группа 1	Группа 2	Контроль
Возраст менархе, лет	11,9 $\pm$ 0,25	12,1 $\pm$ 0,28	12,2 $\pm$ 0,23
Период становления, месяцев	4,0 $\pm$ 0,23	3,7 $\pm$ 0,28	3,9 $\pm$ 0,22
Продолжительность, суток:			
– менструального цикла	29,3 $\pm$ 0,27	29,9 $\pm$ 0,38	29,2 $\pm$ 0,26
– менструации	7,0 $\pm$ 0,17***	6,0 $\pm$ 0,19	6,3 $\pm$ 0,15

*Примечание:* \* – различия достоверны, по сравнению с контрольной группой ( $p_{t-test} < 0,05$ ); \*\* – различия достоверны, по сравнению с группой сравнения ( $p_{t-test} < 0,05$ ).

Возраст менархе, период становления менструальной функции и продолжительность менструального цикла в группах исследования существенно

не отличались ( $p_{t\text{-test}} > 0,05$ ). Практически у всех женщин менструальный цикл был регулярным.

Продолжительность менструаций в основной группе была достоверно больше, чем в группе сравнения и в контроле ( $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). На обильные менструации указывали 11 (19,3%) женщин группы 1, что было значительно больше, чем в группе 2 (4 (8,7%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ) и в контрольной группе (2 (6,1%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). На скудные менструальные выделения указывали 3 (5,3%) пациентки основной группы. В остальных случаях менструальная кровопотеря была умеренной.

Сравнительная характеристика паритета беременностей у обследованных женщин представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика паритета беременностей в группах

Группы женщин	Показатель паритета, $M \pm m$	Количество женщин с репродуктивными потерями, n (%)	
		имеют	не имеют
Группа 1:	$2,9 \pm 0,14$ ( $p_K, p_2$ )	57 (100%)*	5 (8,8%)
– подгруппа 1А	$2,4 \pm 0,16$ ( $p_2, p_{A-B}$ )	30 (100%)*	0
– подгруппа 1Б	$3,4 \pm 0,23$ ( $p_K, p_2$ )	27 (100%)*	5 (18,5)**
Группа 2	$1,2 \pm 0,06$ ( $p_K, p_1$ )	46 (100%)*	9 (19,6)**
Контроль	$2,3 \pm 0,09$ ( $p_1, p_2$ )	–	33 (100%)**

*Примечание:* Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ): \* – в сравнении с контролем, \*\* – в сравнении с подгруппой 1А; Статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента (t-test,  $p < 0,01$ ):  $p_K$  – в сравнении с контролем,  $p_1$  – в сравнении с группой 1,  $p_2$  – в сравнении с группой 2,  $p_{A-B}$  – между подгруппами 1А и 1Б.

Средний показатель паритета беременностей у женщин подгруппы 1А составил  $2,4 \pm 0,16$ , что не имело достоверных различий с контролем ( $2,3 \pm 0,09$ ,  $p_{t\text{-test}} > 0,05$ ). В группе 1 и подгруппе 1Б он был существенно выше контрольных значений –  $2,9 \pm 0,14$  и  $3,4 \pm 0,23$ , соответственно ( $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ). В группе 2 показатель

паритета составил  $1,2 \pm 0,06$ , что было значительно меньше, чем в контрольной группе ( $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ). Репродуктивные потери имелись у всех женщин в группах 1 и 2, в контроле они отсутствовали ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Беременности, которые завершились без репродуктивных потерь, зарегистрированы у 5 (18,5%) пациенток в подгруппе 1Б и у 9 (19,6%) в группе 2, что было существенно меньше контрольных значений – 33 (100%) ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Общее число спонтанных репродуктивных потерь в группах 1 и 2 составило 161 и 46 случаев, соответственно ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ). Результаты системно-структурного анализа позволили определить структуру спонтанных репродуктивных потерь в зависимости от сроков гестации (рисунок 3), а также провести сравнительную оценку их распределения в группах исследования (таблица 11).

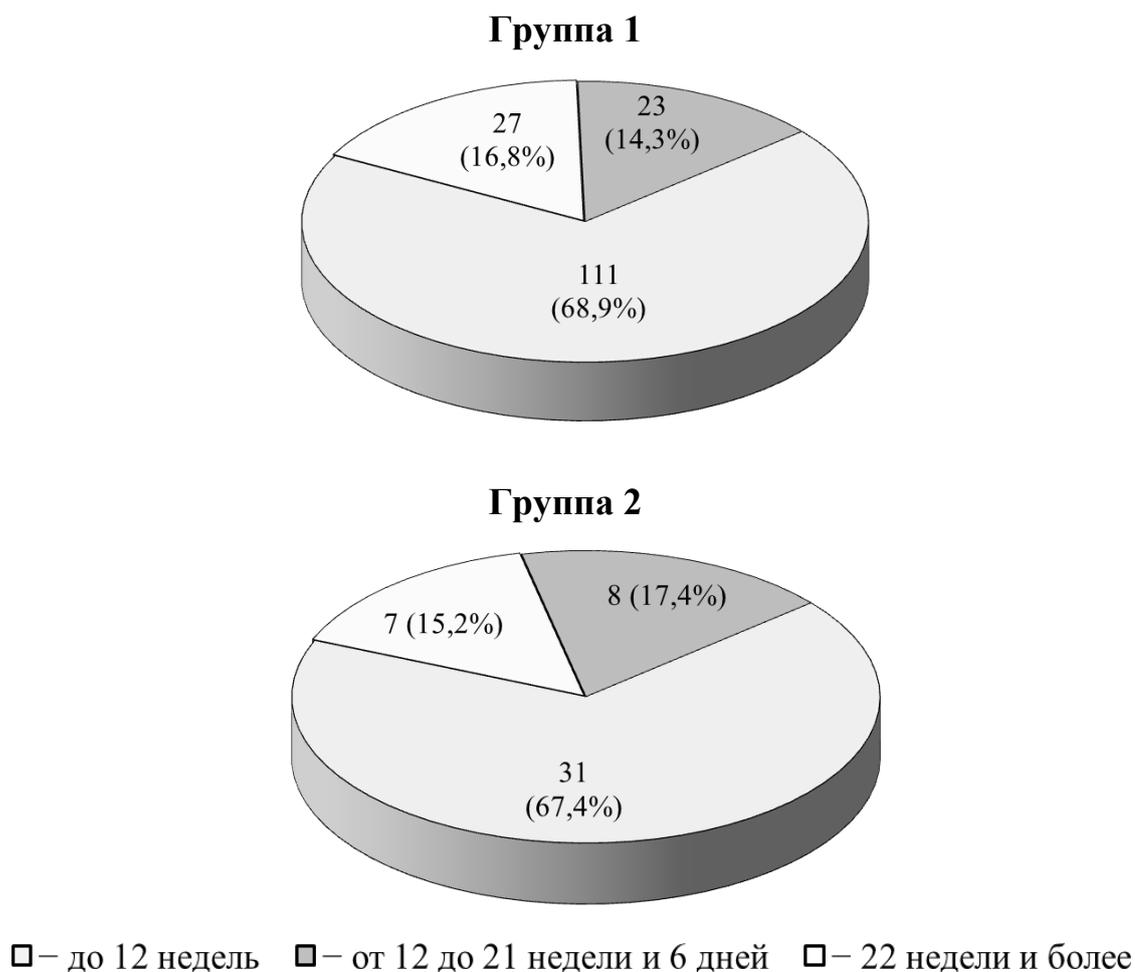


Рисунок 3 – Распределение репродуктивных потерь по срокам гестации в группах исследования, n (%).

Как представлено на рисунке 3, распределение репродуктивных потерь по срокам гестации не выявило статистически значимых различий по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p > 0,05$ ) между группами 1 и 2. Так, удельный вес репродуктивных потерь до 12 полных недель гестации составил 68,9% (111 случаев) в группе 1 и 67,4% (31 случай) в группе 2. Репродуктивные потери в сроках от 12 до 21 недели и 6 дней у этих же пациенток составили 14,3% (23 случая) и 17,4% (8 случаев), соответственно. Доля перинатальных потерь в сроках от 22 до 35 недель у них составила 16,8% (27 случаев) и 15,2% (7 случаев), соответственно. Общая структура распределения спонтанных репродуктивных потерь в группах 1 и 2 составила: до 12 полных недель гестации – 68,6% (142 случая), в сроках от 12 до 21 недели и 6 дней – 16,4% (34 случая), в 22 недели и более – 15,0% (31 случай).

Таблица 11 – Характеристика исходов беременности в группах исследования

Исходы беременности	Клинические группы							
	Группа 1				Группа 2		Контроль	
	подгруппа 1А		подгруппа 1Б					
	п	%	п	%	п	%	п	%
Нормальные роды, в том числе:	–		5	18,5	9	19,6	33	100
– <i>одни</i>	–		5	18,5	9	19,6	–	
– <i>двое</i>	–		–		–		24	72,7
– <i>3 и более</i>	–		–		–		9	27,3
Потери беременности, их количество:	30	100	27	100	46	100	–	
– <i>1</i>	–	–	–		46	100	–	
– <i>2</i>	22	73,3	10	37,1	–		–	
– <i>3</i>	5	16,7	7	25,9	–		–	
– <i>4</i>	1	3,3	5	18,5	–		–	
– <i>5 и более</i>	2	6,7	5	18,5	–		–	

*Примечание:* n – количество женщин, % - их удельный вес в группах.

Как представлено в таблице 11, однократные потери беременности были у всех 46 (100%) пациенток группы 2. Многократные потери беременности имелись у всех (100%) пациенток подгрупп 1А и 1Б. Из них 2 потери беременности в анамнезе зарегистрировано у 22 (73,3%) пациенток в подгруппе 1А и у 10 (37,1%) в подгруппе 1Б, 3 потери беременности – у 5 (16,7%) и 7 (25,9%) из них, 4 – у 1 (3,3%) и 5 (18,5%), 5 и более – у 2 (6,7%) и 5 (18,5%), соответственно.

Медикаментозную терапию по сохранению неудачных беременностей с использованием производных прегнена (утрожестан) и прегнадиена (дюфастон), получали 25 (83,3%) пациенток подгруппы 1А, 24 (88,9%) пациентки подгруппы 1Б и 31 (67,4%) пациентка группы 2, согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. № 572н с изменениями и дополнениями, внесёнными в 2015 г. [45]. В контрольной группе медикаментозная терапия по сохранению беременности не проводилась.

## ГЛАВА 4 ОЦЕНКА РОЛИ ТРОМБОФИЛИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

### 4.1 Анализ риска наличия тромбофилий

Детальная оценка анамнеза жизни, семейного, акушерско-гинекологического анамнезов и медицинской документации обследованных женщин позволили нам выявить у них 10 основных паттернов (маркеров), которые с большой долей вероятности могут указать на наличие наследственных и приобретённых тромбофилий. Результаты сравнительного анализа их распределения в группах исследования представлены в таблице 12.

Согласно результатам исследования, отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными, имелось у 52 (91,2%) пациенток в группе 1 и у 37 (80,4%) в группе 2. Клинически значимые тромбозы в анамнезе зарегистрированы у 3 (5,3%) женщин в группе 1. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов, ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет отмечали 31 (54,4%) женщина группы 1, 7 (15,2%) группы 2 и 2 (6,1%) в контроле. Тромбозы и ТЭЛА в семейном анамнезе регистрировались значительно чаще у пациенток группы 1 (7 (12,3%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ), в группе 2 зарегистрирован 1 случай. Акушерские осложнения, ассоциированные с тромбофилией (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, ЗВУР плода, тяжелые осложнения послеродового периода), также встречались существенно чаще в анамнезе у пациенток основной группы.

В ряде случаев у пациенток регистрировались общие клинические проявления со стороны ЦНС и гастроинтестинальные, которые могли косвенно указывать на возможное наличие тромбофилии. Так, частыми головными болями страдали 22 (38,6%) женщины основной группы, 5 (10,9%) группы сравнения и 1 (3%) в контроле. Некалькулёзный холецистит имел место у 5 (8,8%) пациенток

основной группы и у 1 (2,2%) в группе сравнения.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика распределения маркеров вероятного наличия тромбофилий у обследованных женщин, n (%)

Маркеры вероятного наличия тромбофилий	Группа 1	Группа 2	Контроль
1. Потеря 2-х и более беременностей в анамнезе	57 (100)***	–	–
2. Отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными	52 (91,2)***	37 (80,4)*	–
3. Клинически значимые тромбозы в анамнезе	3 (5,3)	–	–
4. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	31 (54,4)***	7 (15,2)*	2 (6,1)
5. Тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	7 (12,3)***	1 (2,2)	–
6. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе	13 (22,8)***	3 (6,5)	–
7. Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия	–	1 (2,2)	–
8. Клинические проявления со стороны ЦНС или гастроинтестинальные, указывающие на возможное наличие тромбофилий	24 (42,1)***	6 (13,0)*	1 (3,0)
9. Мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов	21 (36,8)***	5 (10,9)	1 (3,0)
10. Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников	3 (5,3)	2 (4,4)	–

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ): \*

– в сравнении с контролем, \*\* – между группами 1 и 2.

Мигрени и венозные осложнения при приёме оральных контрацептивов отмечали 21 (36,8%) женщина группы 1, 5 (10,9%) группы 2 и 1 (3%) в контроле. На болезнь Альцгеймера у кровных родственников указывали 3 (5,3%) пациентки основной группы и 2 (4,4%) группы сравнения.

Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе, такие как плевропневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации, имелись в анамнезе только у 1 (2,2%) пациентки группы 2. Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников встречалась одинаково часто в основной группе и группе сравнения, в контроле отсутствовала.

Таким образом, риск возможного наличия тромбофилий имели все 57 (100%) женщин основной группы, а также 37 (80,4%) в группе сравнения и 4 (12,1%) в контроле. Частота наличия 8 маркеров тромбофилии у пациенток основной группы была статистически значимо выше, чем в группе сравнения и в контрольной группе ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

#### **4.2 Результаты лабораторной диагностики тромбофилий**

Генетический анализ и лабораторное обследование, выполненные всем женщинам, включённым в исследование, позволили выявить у них или исключить наследственные и приобретенные тромбофилии.

Количество женщин с наличием и отсутствием тромбофилий представлено на рисунке 4, количество единичных и множественных тромбофилий в группах исследования представлено на рисунке 5.

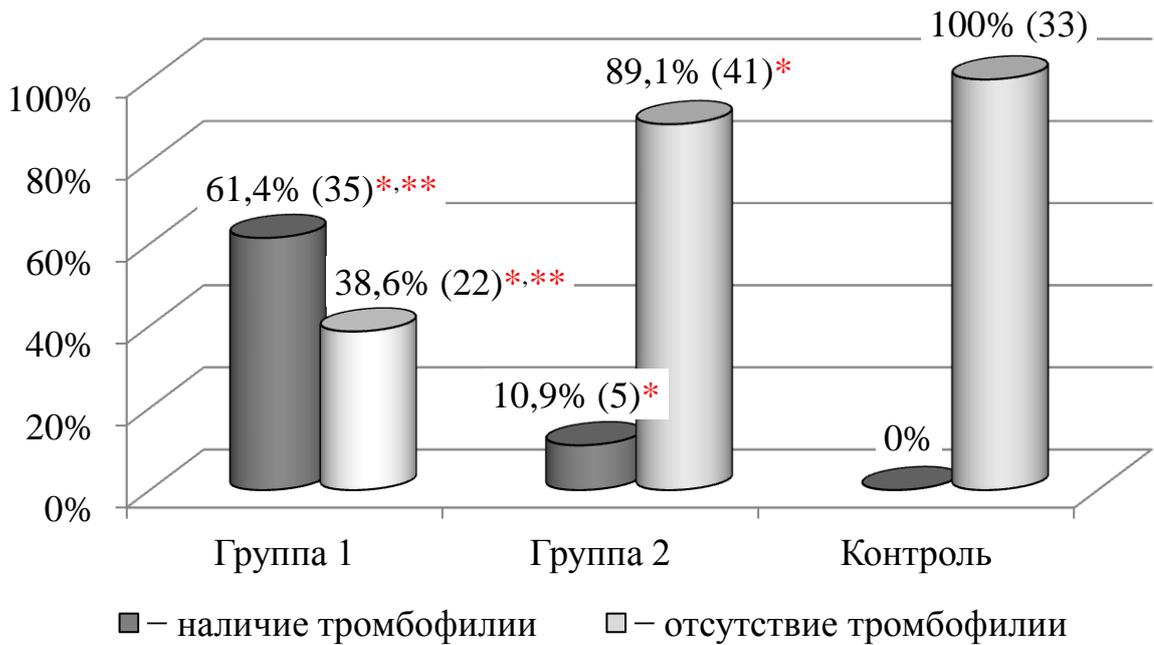


Рисунок 4 – Количество женщин с наличием и отсутствием тромбофилий, где \* – статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  в сравнении с контролем ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ), \*\* – статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  между группами 1 и 2 ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

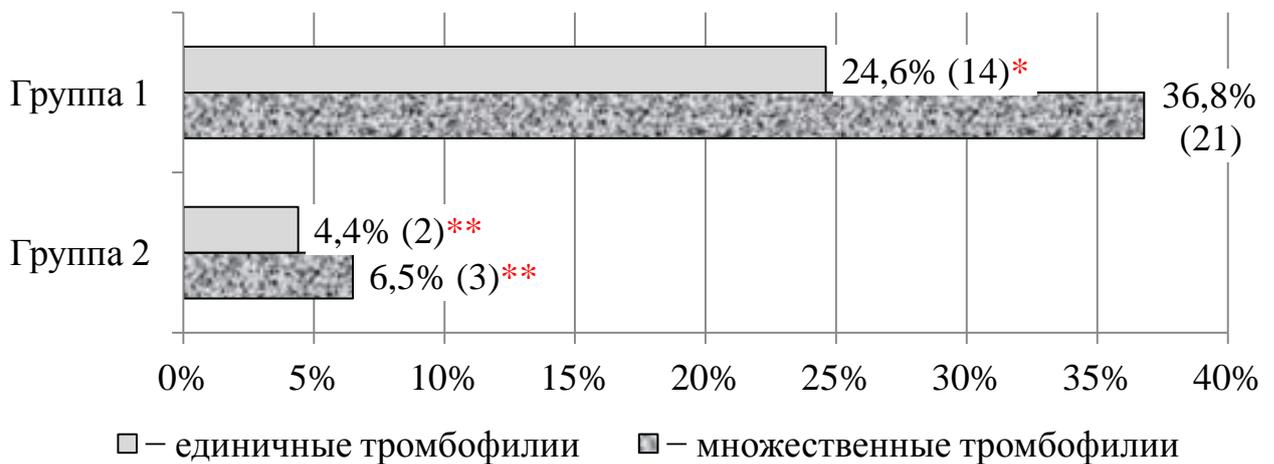


Рисунок 5 – Количество единичных и множественных тромбофилий в группах, где \* – статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  внутри группы ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ), \*\* – статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  между группами 1 и 2 ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Как представлено на рисунках 4 и 5, тромбофилии диагностированы у 35 (61,4%) пациенток основной группы, из них множественные регистрировались значительно чаще, чем единичные (21 (36,8%) и 14 (24,6%) случаев соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). В группе сравнения тромбофилии встречались статистически достоверно реже, чем в основной группе, – 5 (10,9%) случаев ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ), из них количество множественных и единичных существенно не отличалось (3 (6,5%) и 2 (4,3%), соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ ). У женщин контрольной группы тромбофилий не было, согласно критериям исключения. Распределение диагностированных тромбофилий в группах 1 и 2 представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение диагностированных тромбофилий в группах 1 и 2

Тромбофилии	Количество (n) и удельный вес (%)			
	Группа 1 (n=57)		Группа 2 n=46)	
	n	%	n	%
АФС	11	19,3 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	3	6,5 (p <sub>1</sub> )
Дефицит АТ III	9	15,8 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	2	4,4
Дефицит РС и PS*	9	15,8 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	–	–
Гипергомоцистеинемия (более 12 мкмоль/л)	9	15,8 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	1	2,2
Мутация FV Leiden G1691A*, в том числе:	3	5,3	–	–
гомозиготная	1	1,8		
гетерозиготная <sup>•</sup>	2	3,5		
Мутация FII G20210A* гомозиготная	1	1,8	1	2,2
гетерозиготная <sup>•</sup>	–		1	2,2
	1	1,8	–	–
Мутация ИАП SERPINE 1 <sup>•</sup> , в том числе:	20	35,0 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	–	–
гомозиготная <sup>•</sup>	10	17,5		
гетерозиготная <sup>•, *</sup>	10	17,5		
Активность ф. Виллебранда более 150% <sup>•, *</sup>	15	26,3 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	2	4,4

Примечание: <sup>•</sup> – «некритериальные» тромбофилии; \* – тромбофилии, которые всегда сочетались с другими вариантами; статистически значимые различия по

критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ):  $p_1$  – в сравнении с контролем,  $p_2$  – в сравнении с группой 2.

Как представлено в таблице 13, у пациенток с привычной потерей беременности (группа 1) достоверно чаще других выявлялись мутация ИАП SERPINE 1 – 20 (35,1%) и гиперактивация ф. Виллебранда – 15 (26,3%), которые заняли первое рейтинговое место ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Гомозиготный и гетерозиготный варианты мутации ИАП SERPINE 1 встречались с одинаковой частотой – по 10 (17,5%) случаев каждый. Второе рейтинговое место в основной группе занял АФС, который выявлялся значительно реже предыдущих мутаций (11 (19,3%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Третье место разделили между собой гипергомоцистеинемия, дефицит РС, PS и АТ III, частота которых составила по 9 (15,8%) случаев каждый. Существенно реже остальных тромбофилий встречались мутации Leiden G1691A – 3 (5,3%) случая (2 гетерозиготные, 1 гомозиготная) и протромбина G20210A – 1 (1,8%) случай гетерозиготной мутации ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Рейтинг тромбофилий в группе 2 не имел существенных различий ( $p > 0,05$ ): АФС составил 3 (6,5%) случая, дефицит АТ III и гиперактивация ф. Виллебранда – по 2 (4,4%) случая, мутация гена протромбина и гипергомоцистеинемия – по 1 (2,2%) случаю каждая.

Общее количество диагностированных тромбофилий составило 86, их структура представлена на рисунке 6.

Распределение общего рейтинга диагностированных тромбофилий было следующим:

- Первое рейтинговое место заняли мутация ИАП SERPINE 1 (20 (23,3%) случаев (гомозиготная и гетерозиготная – по 10 случаев каждая)) и гиперактивация ф. Виллебранда (17 (19,8%) случаев), которые встречались значительно чаще остальных тромбофилий ( $p_{\chi^2} < 0,05$ );
- Второе рейтинговое место занял АФС (14 (16,3%) случаев), который встречался чаще следующих в рейтинге ( $p_{\chi^2} < 0,05$ );

- Третье место разделили между собой дефицит АТ III (11 (12,8%) случаев), гипергомоцистеинемия (10 (11,6%) случаев) и дефицит РС и (или) PS (9 (10,4%) случаев);
- Статистически достоверно реже остальных тромбофилий регистрировались мутации FV Leiden G1691A и FII G20210A (3 (3,5%) и 2 (2,3%) случаев каждая,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

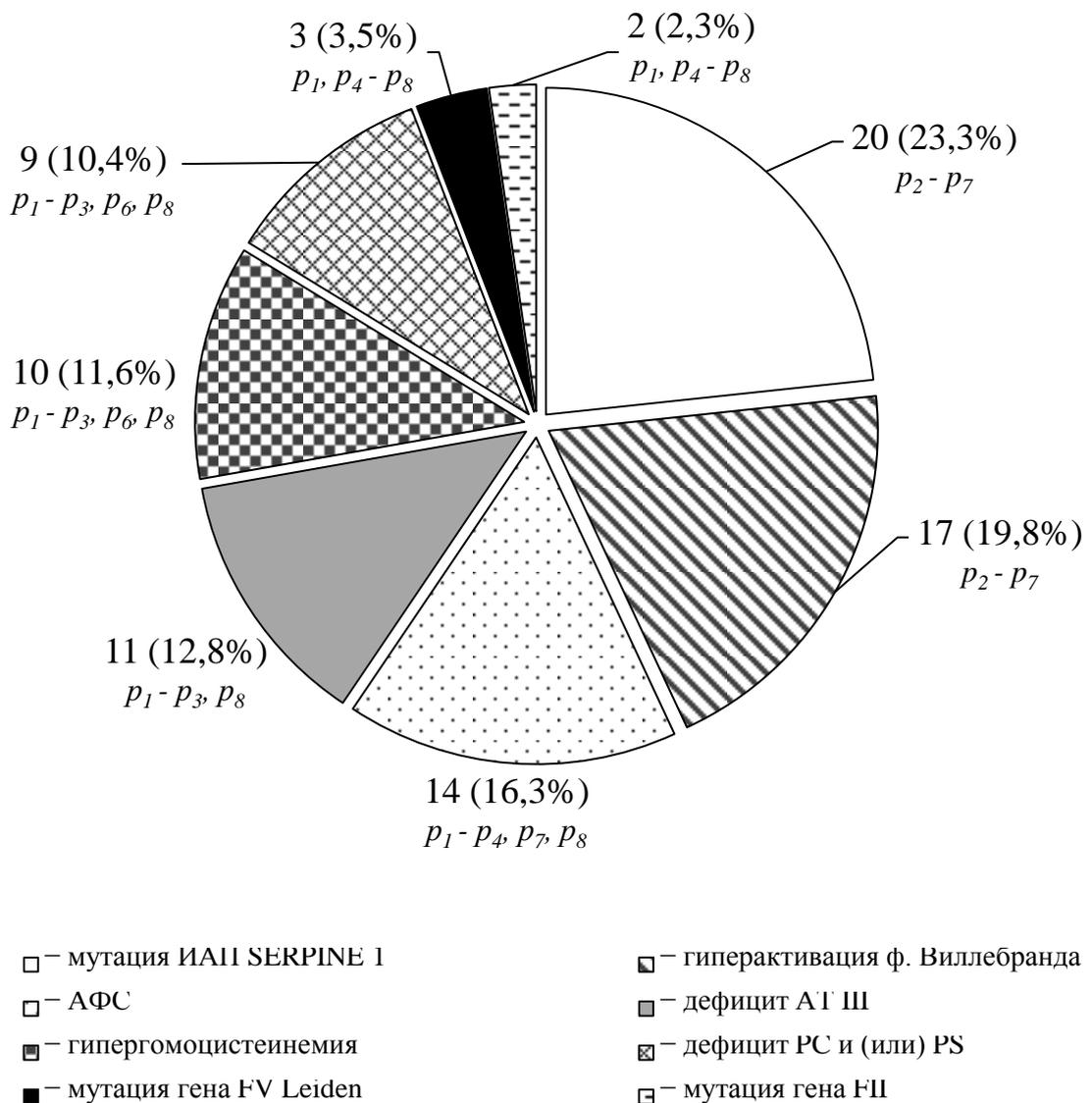


Рисунок 6 – Общая структура диагностированных тромбофилий. Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ) в сравнении:  $p_1$  – с мутацией ИАП SERPINE 1,  $p_2$  – с мутацией FV Leiden,  $p_3$  – с мутацией гена FII,  $p_4$

– с дефицитом РС и (или) PS,  $p_5$  – с дефицитом АТ III,  $p_6$  – с АФС,  $p_7$  – с гипергомоцистеинемией,  $p_8$  – с гиперактивацией ф. Виллебранда.

Общее количество пациенток с множественными тромбофилиями было значительно больше, чем с единичными (24 (60%) и 16 (40%), соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Распределение количества диагностированных тромбофилий у пациенток со спонтанной потерей беременности в группах 1 и 2 представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Распределение количества диагностированных тромбофилий

Количество тромбофилий	Клинические группы				Всего	
	Группа 1		Группа 2			
	n	%	n	%	n	%
• 0	22	38,6*	41	89,1	63	61,2
• 1	14	24,5*	2	4,35	16	15,5
• 2	9	15,8*	2	4,35	11	10,7
• 3	5	8,8*	1	2,2	6	5,8
• 4	5	8,8*	–	–	5	4,9
• 5	2	3,5	–	–	2	1,9
Всего	57	100	46	100	103	100

Примечание: n и % – количество пациенток и их удельный вес в группах; \* – статистически значимые различия между группами 1 и 2 по критерию соответствия  $\chi^2$ ,  $p_{\chi^2} < 0,05$ .

Согласно данным, представленным в таблице 14, наличие двух тромбофилий диагностировано у 11 (10,7%) пациенток, из них у 9 (15,8%) в группе 1, что было значительно больше, чем в группе 2 (2 (4,35%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Три тромбофилии выявлены у 6 (5,8%) женщин, из них у 5 (8,8%) в группе 1, что было статистически достоверно больше, чем в группе 2 (1 (2,2%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Количество тромбофилий 4 и более зарегистрировано у 7 (12,3%) пациенток основной

группы, в группе сравнения такого количества тромбофилий у одной пациентки не отмечено ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Единичные тромбофилии зарегистрированы в 16 (15,5%) случаях. В их состав вошли АФС (6 случаев), гомозиготная мутация ИАП SERPINE 1 (4 случая), дефицит АТ III и гипергомоцистеинемия (по 3 случая каждый). В составе множественных выявлялись практически все тромбофилии. Такие из них, как гиперактивация ф. Виллебранда (>150%), дефицит РС и (или) PS, а также мутации генов FV (Leiden) G1691A и F II G20210A всегда сочетались с другими вариантами тромбофилий.

Сравнительная характеристика распределения различных вариантов тромбофилий в числе единичных и в составе множественных представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика распределения различных вариантов тромбофилий в числе единичных и в составе множественных

Перечень ТФ	Частота встречаемости ТФ				Достоверность различий
	в числе единичных		в составе множественных		
	п	%	п	%	
Все тромбофилии, Из них:	16	19,8	69	80,2	P
Мутация ИАП SERPINE 1	4	20,0	16	80,0	p, p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>
АФС	6	42,9	8	57,1	p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>
Дефицит АТ III	3	27,3	8	72,7	p, p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>
Гипергомоцистеинемия	3	30,0	7	70,0	p, p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub>
Дефицит РС и (или) PS	–	–	8	100	p, p <sub>1</sub>
ф. Виллебранда (>150%)	–	–	17	100	p, p <sub>1</sub>
Мутация гена FV (Leiden) G1691A	–	–	3	100	p, p <sub>1</sub>

Мутация гена F II G20210A	–	–	2	100	p, p <sub>1</sub>
---------------------------	---	---	---	-----	-------------------

Примечание: n и % – абсолютное количество и удельный вес тромбофилий; Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ) в сравнении: p – между единичными и множественными тромбофилиями, p<sub>1</sub> – с АФС, p<sub>2</sub> – с дефицитом PC и PS, p<sub>3</sub> – с ф. Виллебранда и мутацией генов FV (Leiden) G1691A и FII G20210A.

По среднему количеству сочетаний с другими вариантами диагностированные тромбофилии распределилось следующим образом:

- Гиперактивация ф. Виллебранда –  $5,0 \pm 0,56$  сочетаний, что статистически значимо больше в сравнении с гипергомоцистеинемией, АФС, дефицитом АТ III и мутациями генов FV Leiden G1691A и FII G20210A ( $p \leq 0,05$ );
- Мутация гена ИАП SERPINE 1 –  $4,9 \pm 0,47$  сочетаний, что статистически значимо больше в сравнении с гипергомоцистеинемией, АФС, дефицитом АТ III и мутациями генов FV Leiden G1691A и FII G20210A ( $p \leq 0,05$ );
- Дефицит PC и (или) PS –  $3,7 \pm 0,45$  сочетаний, что статистически значимо больше в сравнении с мутациями генов FV Leiden G1691A и FII G20210A ( $p < 0,05$ );
- Гипергомоцистеинемия –  $3,2 \pm 0,64$  сочетаний, что статистически значимо больше по сравнению с мутацией гена FII G20210A ( $p < 0,05$ );
- АФС –  $2,7 \pm 0,50$  сочетаний, что статистически значимо больше по сравнению с мутацией гена FII G20210A ( $p < 0,05$ );
- Дефицит АТ III –  $2,7 \pm 0,43$  сочетаний, что статистически значимо больше по сравнению с мутацией гена FII G20210A ( $p < 0,05$ );
- Мутация гена FV Leiden G1691A –  $1,7 \pm 0,28$  сочетаний, что статистически значимо больше по сравнению с мутацией гена FII G20210A ( $p < 0,05$ );
- Мутация гена FII G20210A –  $1,0 \pm 0,00$ .

Распределение сочетаний различных вариантов диагностированных тромбофилий между собой у пациенток со спонтанной потерей беременности представлено в таблице 16.

Результаты проведённых исследований выявили, что наиболее часто сочетались с другими вариантами тромбофилий гиперактивация ф. Виллебранда и

мутация гена ИАП SERPINE 1. Несколько реже сочетались с другими вариантами тромбофилий дефицит РС и (или) PS, а также гипергомоцистеинемия, АФС и дефицит АТ III.

Таблица 16 – Распределение сочетаний различных вариантов тромбофилий между собой у обследованных женщин, n (%)

Варианты тромбофилии	Фактор Виллебранда >150%		Мутация ИАП SERPINE 1		Дефицит РС и (или) PS		АФС		Гипергомо- цистеинемия		Дефицит АТ III		Мутация FV Leiden		Мутация FII G20210A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Фактор Виллебранда >150%			10	29,4	6	27,3	7	36,8	6	31,6	4	25,0	1	10	1	33,3
Мутация гена ИАП SERPINE 1	10	28,6			6	27,3	4	21,1	6	31,6	5	31,3	2	20	1	33,3
Дефицит РС и (или) PS	6	17,1	6	17,6			2	10,5	4	21,1	1	6,3	3	30		
АФС	7	20,0	4	11,8	2	9,1			1	5,3	3	18,8	1	10	1	33,3
Гипергомоцистеин- емия	6	17,1	6	17,6	4	18,2	1	5,3			1	6,3	1	10	–	–
Дефицит АТ III	4	11,4	5	14,7	1	4,5	3	15,8	1	5,3			2	20	–	–
Мутация гена FV Leiden	1	2,9	2	5,9	3	13,6	1	5,3	1	5,3	2	12,5			–	–
Мутация гена FII G20210A	1	2,9	1	2,9	–	–	1	5,3	–	–	–	–	–	–		
<b>Все варианты:</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>
Достоверные различия	p <sub>4</sub> - p <sub>8</sub>		p <sub>4</sub> - p <sub>8</sub>		p <sub>7</sub> , p <sub>8</sub>		p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>8</sub>		p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>8</sub>		p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>8</sub>		p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>8</sub>		p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>	

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ) в сравнении: p<sub>1</sub> – с гиперактивацией ф. Виллебранда более 150%, p<sub>2</sub> – с ИАП SERPINE 1, p<sub>3</sub> – с дефицитом РС и (или) PS, p<sub>4</sub> – с гипергомоцистеинемией, p<sub>5</sub> – с АФС, p<sub>6</sub> – с дефицитом АТ III, p<sub>7</sub> – с мутацией гена FV Leiden, p<sub>8</sub> – с мутацией гена FII G20210A.

Таким образом, полученные результаты указывают на высокую распространённость тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности, что подтверждает их важную роль в патогенезе данной патологии.

#### 4.3 Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза

Результаты исследования основных показателей гемостаза в группах на 19–21 день овуляторного менструального цикла (в предполагаемый период имплантации) представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Основные показатели гемостаза у обследованных женщин (Me (25–75%), U-test)

Показатели	Результаты исследований в группах (Me (25-75%))		
	Группа 1 (n=57)	Группа 2 (n=46)	Контроль (n=33)
D-димеры, $\times 10^3$ г/л	0,74 (0,46-1,29) *	0,42 (0,26-0,52)	0,43 (0,31-0,49)
ПТВ, с	12,8 (11,8-15,3)	12,9 (12,3-15,1)	13,2 (12,3-14,1)
(R), усл. ед.	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (1,0-1,2)
МНО	1,03 (0,95-1,11)	1,03 (0,96-1,09)	1,03 (0,96-1,13)
АФПТК, %	93,0 (77,9-109,0)	89,5 (80,2-105,9)	89,0 (81,0-100,0)
АЧТВ, с	27,1 (26,2-28,9) *	28,1 (25,9-30,1)	28,4 (26,9-30,7)
(R), усл. ед.	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (0,97-1,1)	1,0 (0,9-1,1)
Фибриноген, г/л	4,3 (3,5-5,1)	4,2 (3,6-4,6)	3,9 (3,6-4,2)
ТВ, с	14,0 (13,1-15,2) *	14,8 (14,3-15,4)	15,3 (14,8-15,7)
(R), усл. ед.	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (0,9-1,0)
Тг периферической крови, $\times 10^3$ /л	207,3 (178,0- 254,0)	219,0 (188,0-245,0)	211,0 (196,0-223,0)
Гематокрит, %	36,2 (33,9-38,3)	36,7 (34,6-39,0)	36,1 (35,0-37,2)

Примечание: n – количество пациенток в группах; \* – статистически значимые различия в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ .

Выявлено достоверное повышение концентрации D-димеров (0,74 (0,46-1,29)  $\times 10^3$  г/л) у пациенток основной группы, по сравнению с контролем (0,43 (0,31-0,49)  $\times 10^3$  г/л,  $U_{\text{группа, контроль}}=4,0$ ,  $p<0,05$ ). Остальные показатели гемостаза находились в пределах физиологической нормы у пациенток всех групп. Однако в основной группе зарегистрированы достоверно более низкие значения АЧТВ и ТВ, по сравнению с контролем ( $U_{\text{группа, контроль}}=4,0$ ,  $p<0,05$ ).

В таблице 18 представлены результаты исследования первичных антикоагулянтов, плазминогена и маркеров АФС у женщин исследуемых групп.

Таблица 18 – Результаты исследования первичных антикоагулянтов, плазминогена и маркеров АФС в группах исследования (Ме (25-75%), U-test)

Показатель	Группа 1 (n=57)	Группа 2 (n=46)	Контроль (n=33)
АТ III, % активности	86,2 (72,0-105,0)*	100,0 (92,0-105,0)*	109,0 (98,0-117,0)
PC, % активности	96,7 (90,8-101,0)*	111,0 (87,0-119,0)	107,0 (105,0-110,0)
PS, % активности	75,4 (56,2-91,5)*	94,0 (71,2-109,0)	100,0 (96,0-105,0)
Плазминоген, % активности	120,8 (115,5-133,7)*	113,5 (103,5-124,5)	110,3 (101,0-114,0)
ВА, ед.	1,15 (0,8-1,8)	1,0 (0,9-1,2)	0,9 (0,7-1,0)
Титры антител, МЕ/л:			
- к кардиолипину IgM	3,9 (2,3-8,2)	3,3 (3,0-4,0)	2,0 (0,9-3,2)
- к кардиолипину IgG	2,4 (1,3-4,4)	2,7 (2,4-3,0)	2,0 (1,2-2,3)
- к $\beta 2$ -гликопротеину 1 IgM	4,8 (1,8-11,3)	1,8 (0,6-13,8)	2,8 (1,5-3,2)
- к $\beta 2$ -гликопротеину 1 IgG	6,3 (2,7-10,2)	5,7 (2,8-6,5)	5,0 (4,0-6,0)

Примечание: n – количество пациенток в группах; \* – статистически значимые различия в сравнении с контролем,  $p<0,05$ .

Активность АТ III была достоверно ниже в группе 1 – 86,2 (72,0-105,0)%, и в группе 2 – 100,0 (92,0-105,0)%, по сравнению с контролем – 109,0 (98,0-117,0)% ( $U_{1\text{группа, контроль}}=4,0$ ,  $p<0,05$ ;  $U_{2\text{группа, контроль}}=4,0$ ,  $p<0,05$ ). У пациенток основной группы регистрировались значительно более низкие показатели активности РС (96,7 (90,8-101,0)%) и PS (75,4 (56,2-91,5)%), по сравнению с контролем (107,0 (105,0-110,0)% и 100,0 (96,0-105,0)%, соответственно;  $U_{1\text{группа, контроль}}=4,0$ ,  $p<0,05$ ). Активность плазминогена в основной группе женщин была существенно выше (120,8 (115,5-133,7)%), чем в контрольной (110,3 (101,0-114,0%);  $U_{1\text{группа, контроль}}=4,0$ ,  $p<0,05$ ). В группе сравнения также отмечалось некоторое увеличение активности плазминогена (113,5 (103,5-124,5)%), которое не было значительным, по сравнению с контролем.

Результаты исследования концентрации гомоцистеина в крови у женщин всех групп представлены на рисунке 7.

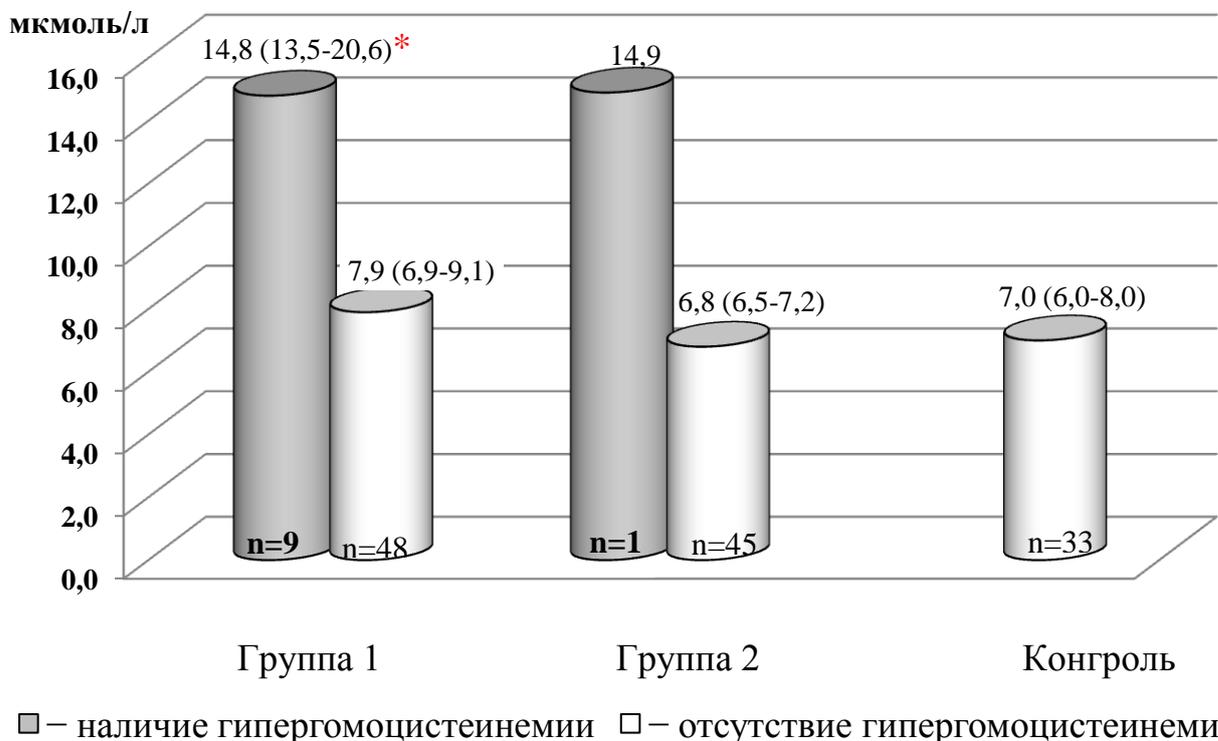


Рисунок 7 – Результаты исследования концентрации гомоцистеина в крови у женщин (Me (25-75%) мкмоль/л, U-test), где \* – статистически значимые различия в сравнении с контролем,  $p<0,05$ .

У 9 (15,8%) пациенток основной группы концентрация гомоцистеина в крови была значительно выше контрольных значений (14,8 (13,5-20,6) мкмоль/л и 7,0 (6,0-8,0) мкмоль/л, соответственно,  $U_{\text{группа1, контроль}}=4,0$ ,  $p<0,05$ ). Умеренная гипергомоцистеинемия была также зарегистрирована у 1 (2,2%) женщины в группе сравнения (14,9 мкмоль/л). У остальных пациенток концентрация гомоцистеина находилась в пределах физиологических значений и не имела существенных различий с контрольной группой.

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между концентрацией гомоцистеина в крови и количеством тромбофилий у пациенток основной группы ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ), в группе сравнения такая взаимосвязь отсутствовала ( $r=0,09$ ,  $p>0,05$ ).

Активность ф. Виллебранда более 150% зарегистрирована у 15 (26,3%) пациенток группы 1 и у 2 (4,3%) группы 2. Разброс показателя от минимальных до максимальных значений у них составил от 160% до 320%, что было статистически значимо выше по критерию соответствия  $\chi^2$ , чем в контрольной группе (от 80% до 120%,  $p_{\chi^2}<0,05$ ) и у остальных пациенток (от 92% до 120%,  $p_{\chi^2}<0,05$ ). Средний показатель активности ф. Виллебранда у них был также достоверно выше контрольных значений ( $184,6\pm 13,03\%$  и  $102,3\pm 4,21\%$ , соответственно,  $p_{t\text{-test}}<0,01$ ).

Гиперактивность ф. Виллебранда более 150% всегда сочеталась с другими тромбофилическими состояниями. Зарегистрирована положительная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между показателем активности ф. Виллебранда и количеством тромбофилий у пациенток основной группы ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ). В группе сравнения такой взаимосвязи не выявлено ( $r=0,17$ ,  $p>0,05$ ).

Средние показатели степени агрегации тромбоцитов с использованием 4-х индукторов (растворы ристомидина 7,5 мг/мл, коллагена 20,0 мкмоль/л, адреналина 5,0 мкмоль/л и АДФ 2 мкг/л) в группах исследования при наличии и отсутствии тромбофилии представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Средние показатели степени агрегации тромбоцитов при наличии и отсутствии тромбофилии в группах обследованных женщин, %

Показатели агрегатограмм с растворами стимуляторов	Клинические группы		
	Группа 1 (n=57)	Группа 2 (n=46)	Контроль (n=33)
Ристомицин 7,5 мг/мл			
При отсутствии тромбофилии			
– min – max	72 – 80	65 – 86	70 – 84
– M±m (t-test)	72,5±1,77	71,9±1,05	73,1±1,98
При наличии тромбофилии			–
– min – max	67 – 109	70 – 100	
– M±m (t-test)	86,5±2,62* **	84,6±8,32	
Коллаген 20,0 мкмоль/л			
При отсутствии тромбофилии			
– min – max	61 – 75	60 – 88	65 – 80
– M±m (t-test)	70,3±1,26	74,6±1,35	72,3±1,44
При наличии тромбофилии			–
– min – max	47 – 110	65 – 94	
– M±m (t-test)	80,6±2,12* **	79,2±7,17	
Адреналин 5,0 мкмоль/л			
При отсутствии тромбофилии			
– min – max	57 – 79	57 – 81	60 – 79
– M±m (t-test)	66,3±2,39	66,9±1,78	67,1±2,15
При наличии тромбофилии			–
– min – max	16 – 104	39 – 94	
– M±m (t-test)	72,3±4,08	74,4±10,22	
АДФ 2,0 мкг/л			
При отсутствии тромбофилии			
– min – max	50 – 73	50 – 80	50 – 78
– M±m (t-test)	61,5±2,18	64,1±2,12	62,0±2,03
При наличии тромбофилии			–
– min – max	37 – 110	60 – 79	
– M±m (t-test)	75,0±2,64*	72,2±3,61*	

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента ( $p_{t-test} < 0,05$ ): \* – в сравнении с контролем, \*\* – в сравнении с отсутствием тромбофилий.

У пациенток основной группы с тромбофилией, по сравнению с контролем, зарегистрировано достоверное увеличение средних показателей степени агрегации тромбоцитов с ристомицином ( $86,5 \pm 2,62\%$  и  $73,1 \pm 1,98\%$ , соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ), коллагеном ( $80,6 \pm 2,12\%$  и  $72,3 \pm 1,44\%$ , соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ) и АДФ ( $75,0 \pm 2,64\%$  и  $75,0 \pm 2,64\%$ , соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). У пациенток группы сравнения с тромбофилией также наблюдалось повышение агрегационной активности тромбоцитов с перечисленными индукторами. Однако, достоверные различия с контролем получены только при индукции с АДФ ( $72,2 \pm 3,61\%$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ), что, вероятно, связано с редким количеством тромбофилий в данной группе (5 наблюдений).

В тоже время, детальный анализ агрегатограмм показал разнонаправленные изменения функциональных свойств тромбоцитов у женщин с наличием тромбофилий в середине II фазы овуляторного менструального цикла. Так, агрегация тромбоцитов с ристомицином была повышена у 9 (22,5%) женщин с наличием тромбофилий –  $102,7 \pm 1,84\%$ , что было значительно выше, чем в контроле ( $73,1 \pm 1,98\%$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ) и у остальных 31 (77,5%) пациентки с тромбофилией ( $80,6 \pm 1,83\%$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). Степень агрегации тромбоцитов с адреналином была значительно увеличена у 12 (30%) и достоверно снижена у 7 (17,5%) пациенток с тромбофилией, по сравнению с контрольной группой ( $93,6 \pm 2,09\%$ ,  $28,6 \pm 4,41\%$  и  $67,1 \pm 2,15\%$ , соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ), и с остальными 21 (52,5%) пациентками с тромбофилией ( $75,9 \pm 1,93\%$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). Агрегационная активность с АДФ у пациенток с тромбофилией была значительно выше нормы в 2 (5%) случаях –  $110\%$ , значительно ниже нормы в 4 (10%) случаях –  $38,5 \pm 1,08\%$  ( $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). У остальных 34 (85%) пациенток с тромбофилией она находилась в пределах нормы ( $76,7 \pm 1,29\%$ ), но в среднем была выше контрольных значений ( $62,0 \pm 2,03\%$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). Степень агрегации тромбоцитов при индукции коллагеном была достоверно увеличена у 15 (26,3%) пациенток группы 1 ( $68,1 \pm 2,05\%$ ) и у 7 (15,2%) пациенток группы 2 ( $58,4 \pm 2,33\%$ ), по сравнению с контролем ( $42,4 \pm 2,07\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, совокупность лабораторных данных указывает на важную роль врожденных и приобретенных тромбофилий в патогенезе невынашивания беременности. Патологическое увеличение индуцированной активности тромбоцитов на 19–21 день овуляторного менструального цикла указывает на высокий риск тромбозов в сосудах микроциркуляторного русла, и не исключает возможность нарушений процессов имплантации эмбриона и развития плаценты, что подтверждают неблагоприятные исходы предыдущих беременностей. Имеются данные о том, что дезагреганты не оказывают влияние на рецепторы тромбоцитов к коллагену [23, 38, 105]. Поэтому, результаты агрегатограммы на 19–21 день овуляторного менструального цикла необходимо учитывать при подготовке к зачатию и вынашиванию беременности у пациенток с тромбофилией.

#### **4.4 Особенности гистологического строения и морфометрических характеристик трофобласта и ворсин хориона у пациенток с некорригированной тромбофилией в I триместре гестации**

Проведено гистологическое исследование 49 образцов эмбриональной ткани, взятых у 24 пациенток основной группы в I триместре беременности. Контролем служили образцы эмбриональной ткани 33 женщин контрольной группы.

Врожденные и приобретенные тромбофилии имелись у всех 24 (100%) пациенток основной группы, из них единичные – у 7 (29,2%), множественные – у 17 (70,8%). Все варианты диагностированных тромбофилий, за исключением АФС и мутации гена фактора V (Leiden) G1691A, встречались статистически достоверно чаще в составе множественных, чем единичных ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Структура диагностированных тромбофилий у пациенток основной группы представлена на рисунке 8.

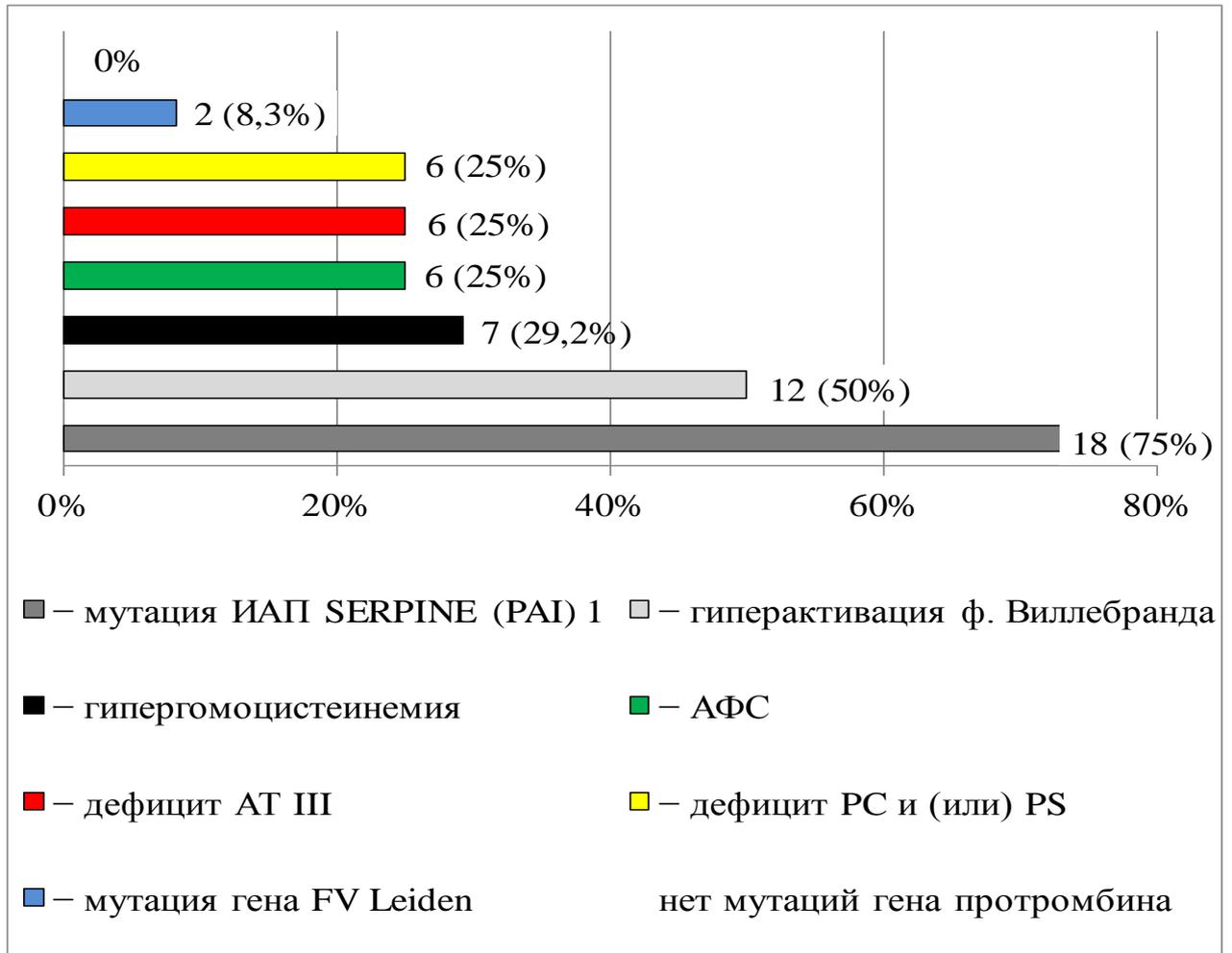


Рисунок 8 – Структура диагностированных тромбофилий у пациенток основной группы, у которых проведено гистологическое и морфологическое исследование трофобласта и ворсин хориона при замершей беременности.

Первое рейтинговое место в структуре заняла мутация ИАП SERPINE (PAI) 1, которая выявлялась достоверно чаще других ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ) и составила 18 (75%) случаев (гомозиготная и гетерозиготная – по 9 (37,5%) случаев каждая,  $p_{\chi^2} > 0,05$ ). Второе рейтинговое место составила гиперактивация ф. Виллебранда более 150% – 12 (50%) случаев, что также было значительно чаще следующих за ней в рейтинге тромбофилий ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Третье место заняла гипергомоцистеинемия – 7 (29,2%) наблюдений. Четвёртое рейтинговое место разделили между собой АФС, дефицит PC, PS и АТ III – по 6 (25%) случаев каждый. Существенно реже других тромбофилий встречалась мутация Leiden G1691A (гетерозиготная) – 2 (8,3%) случая ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Сравнительная характеристика сроков прерывания беременности, определённых по дате последней менструации (ПМ) и по результатам УЗИ, в группах представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика сроков прерывания беременности в основной и контрольной группах, полных недель гестации

Срок прерывания беременности	Клинические группы	
	Основная	Контрольная
По датам ПМ:		
– min – max	6 – 12	6 – 12
– $M \pm m$ (t-test)	$9,5 \pm 0,29^*$	$9,3 \pm 0,35$
По результатам УЗИ:		
– min – max	3 – 9 $^{\ast, \blacklozenge}$	6 – 12
– $M \pm m$ (t-test)	$6,1 \pm 0,18^{**}$	$8,9 \pm 0,3$

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента ( $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ): \* – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе, \*\* – между группами; Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ):  $\blacklozenge$  – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе,  $\blacklozenge$  – между группами.

Гестационные сроки прерывания беременности у женщин основной и контрольной групп существенно не отличались и составили по датам ПМ –  $9,5 \pm 0,29$  и  $9,3 \pm 0,35$  недель, соответственно ( $p_{t\text{-test}} > 0,05$ ). Разброс показателя от минимальных до максимальных значений по датам ПМ был также одинаковым и составил 6–12 недель в обеих группах.

Срок прерываемой беременности по данным УЗИ в основной группе был значительно меньше, чем в контроле ( $6,1 \pm 0,18$  и  $8,9 \pm 0,39$  недель, соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ) и по датам ПМ ( $p < 0,01$ ). Выявленные различия связаны с наличием замершей беременности в основной группе женщин. Так, разброс показателя от

минимальных до максимальных значений в основной группе составил от 3 до 9 недель, а в контрольной – от 6 до 12 недель ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Сравнительная характеристика показателей морфометрии гистологических структур ворсин у женщин основной и контрольной групп представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительная оценка морфометрии гистологических структур трофобласта и ворсин хориона у женщин основной и контрольной групп

Группы женщин (функции статистики)	Площадь гистологических структур, мкм <sup>2</sup>			
	Трофобласт	Сосуды ворсин хориона	Строма ворсин хориона	
			без сосудов	Общая
Основная:				
• min – max	182 – 1717	0 – 18**	1723 – 4152	1726 – 4152
• M±m (t-test)	869,2±61,20*	4,3±0,63*	2839,5±142,09	2843,8±141,81
Контрольная:				
• min – max	602 – 1426	46 – 180	1447 – 4455	1523 – 4635
• M±m (t-test)	1062,3±51,49	97,1±7,90	2876,0±175,57	2973,1±178,72

Примечание: min–max – разброс показателя от минимального до максимального значения; \* – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия Стьюдента (t-test),  $p_{t-test} < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

Как следует из таблицы 21, выявлены значительные различия гистологического строения трофобласта и ворсин хорион у женщин с тромбофилиями и рецидивирующей потерей беременности, в сравнении с контролем. Так, площадь трофобласта в основной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе (869,2±61,20 и 1062,3±51,49 мкм<sup>2</sup>, соответственно,  $p_{t-test} < 0,05$ ). Площадь сосудов ворсин хориона в основной группе также была значительно меньше контрольных значений (4,3±0,63 и 97,1±7,90

мкм<sup>2</sup>, соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ). Разброс показателей площади ворсин хориона от минимальных до максимальных значений в основной и контрольной группах полностью отличался от контрольных значений. Максимальное значение показателя площади сосудов ворсин хориона у женщин основной группы было в 2,6 раза меньше минимального в контроле ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ). Сопоставление результатов морфометрии с результатами лабораторной диагностики выявило обратную корреляционную взаимосвязь умеренной силы между площадью сосудов ворсин хориона и количеством диагностированных тромбофилий у пациенток основной группы ( $r=0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

Характерное гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток основной и контрольной групп в сроках гестации 6 недель представлено на рисунке 9.

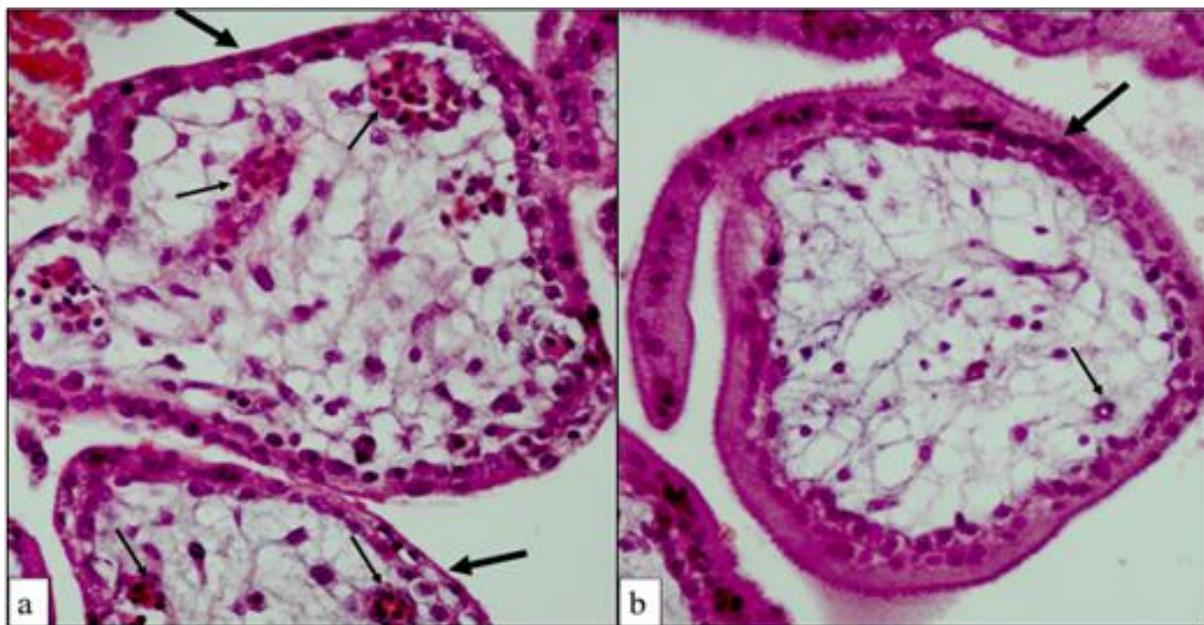
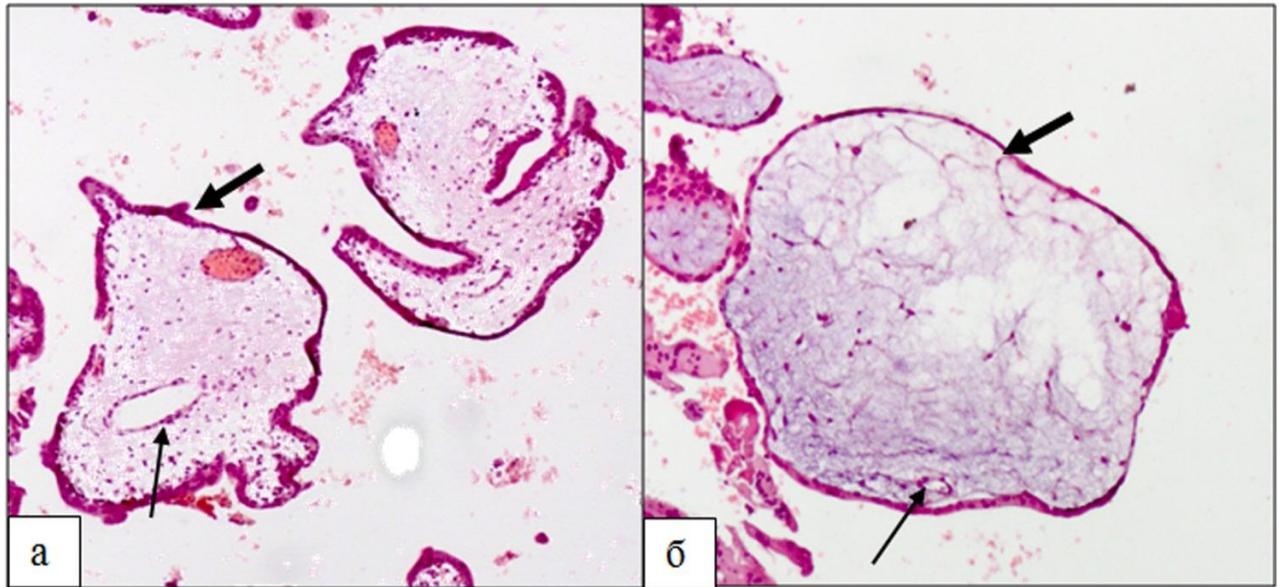


Рисунок 9 – Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп в сроке гестации 6 недель: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды ворсин хориона.

Окраска гематоксилином-эозином,  $\times 100$ .

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 6 недель имела следующие характерные различия между группами. В

контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также растущие сосуды с умеренно расширенным просветом (рисунок 9а). Для основной группы был характерен однорядный гипопластического вида трофобласт и единичные гипопластического вида сосуды со спавшимся просветом (рисунок 9б).



Характерное гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток основной и контрольной групп в сроках гестации 10 недель представлено на рисунке 10.

Рисунок 10 – Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп в сроке гестации 10 недель: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды ворсин хориона.

Окраска гематоксилином-эозином,  $\times 100$ .

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 10 недель имела ещё более значительно выраженные характерные различия между группами. Так, в контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками и хорошо сформированные полнокровные сосуды (рисунок 10а). В основной группе

гистологическая картина существенно не отличалась от таковой в сроке гестации 6 недель (рисунок 10б).

Таким образом, полученные результаты исследования показали, что наличие тромбофилии негативно влияет на процесс эмбриогенеза – приводит к достоверному сокращению площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации. Выявленные особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с тромбофилиями, вероятно, могут играть существенную роль в патогенезе рецидивирующих спонтанных потерь беременности.

## **ГЛАВА 5 СКРИНИНГ ТРОМБОФИЛИЙ И КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

### **5.1 Разработка метода скрининга тромбофилий**

#### **5.1.1 Этапы разработки метода скрининга**

Разработка метода скрининга вероятного наличия тромбофилий включала несколько этапов:

Этап первый: Выявление основных паттернов (маркеров) их вероятного наличия у пациенток групп 1, 2 и женщин контрольной группы;

Этап второй: Сопоставление результатов распределения маркеров вероятного наличия тромбофилий с результатами их лабораторной диагностики у 27 пациенток группы 1 (подгруппа 1Б), у всех пациенток группы 2 и в контроле;

Этап третий: Разработка анкеты-опросника и матрицы риска вероятного наличия тромбофилий на основе сравнительный анализа результатов суммарной оценки риска тромбофилий у пациенток с их наличием и отсутствием;

Этап четвёртый: Предварительный скрининг тромбофилий до их лабораторной диагностики, формирование группы риска – подгруппа 1А;

Этап пятый: Углубленная диагностика тромбофилий у пациенток подгруппы 1А, оценка эффективности предварительного скрининга.

#### **5.1.2 Сравнительный анализ распределения маркеров вероятного наличия тромбофилий с результатами их лабораторной диагностики**

Результаты анализа риска наличия тромбофилий, а также результаты их лабораторной диагностики в группе 2 и в контроле были ранее изложены в разделе 4.1 главы 4.

Сопоставление результатов распределения маркеров вероятного наличия тромбофилий с результатами их лабораторной диагностики выполнено у 27 пациенток группы 1 (подгруппа 1Б), у всех женщин группы 2 и в контроле.

Результаты лабораторной диагностики тромбофилий у пациенток подгруппы 1Б представлены в таблице 22, распределение маркеров их вероятного наличия в соответствии с результатами лабораторной диагностики – в таблице 23.

Таблица 22 – Результаты лабораторной диагностики тромбофилий у пациенток подгруппы 1Б

Тромбофилии	Подгруппа 1Б (n=27)	
	n	%
Не выявлены	18	66,7 (p <sub>1</sub> ,p <sub>2</sub> )
Выявлены, в том числе	9	33,3
– единичные	4	14,8
– множественные (2 и более)	5	18,5 (p <sub>1</sub> ,p <sub>2</sub> )
● Мутация ИАП SERPINE (PAI) 1, в том числе	–	–
– гомозиготная		
– гетерозиготная		
● Мутация Leiden G1691A, в том числе	1	3,7
– гомозиготная	1	3,7
– гетерозиготная	–	
● Мутация гена протромбина G20210A,	–	–
– гомозиготная		
– гетерозиготная		
● Дефицит PC и PS	2	7,4
● Дефицит АТ III	3	11,1 (p <sub>1</sub> )
● АФС	4	14,8 (p <sub>1</sub> )
● Гипергомоцистеинемия	2	7,4
● Активность ф. Виллебранда более 150%	5	18,5 (p <sub>1</sub> ,p <sub>2</sub> )

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ):

p<sub>1</sub> – в сравнении с контролем, p<sub>2</sub> – в сравнении с группой 2

Таблица 23 – Распределение маркеров вероятного наличия тромбофилий в подгруппе 1Б, группе 2 и в контроле, n (%)

Маркеры вероятного наличия тромбофилий	Подгруппа 1Б, 27 (100)		Группа 2, 46 (100)		Контроль, 33 (100)
	ТФ «+»	ТФ «-»	ТФ «+»	ТФ «-»	
1. Потеря 2-х и более беременностей в анамнезе	9 (33,3) ***	18 (66,7)*	–	–	–
2. Отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными	9 (33,3)*	13 (48,2)*	5 (10,9) ***	32 (69,6)*	–
3. Клинически значимые тромбозы в анамнезе	1 (3,7)	–	–	–	–
4. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	3 (11,1)	1 (3,7)	4 (8,7)	3 (6,5)	2 (6,1)
5. Тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (2,2)	–	–
6. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе	4 (14,8) ***	1 (3,7)	2 (4,4)	1 (2,2)	–
7. Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия	–	–	1 (2,2)	–	–
8. Общие клинические проявления со стороны ЦНС (мигрени и др.), гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий	5 (18,5) ***	1 (3,7)	4 (8,7)	2 (4,4)	1 (3,0)
9. Мигрени и венозные осложнения при приёме оральных контрацептивов	7 (25,9) ***	2 (7,4)	3 (6,5)	2 (4,4)	1 (3,0)
10. Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников	1 (3,7)	–	1 (2,2)	1 (2,2)	–

Примечание: ТФ «+» и «-» – наличие и отсутствие тромбофилий; Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ): \* – в сравнении с контролем, \*\* – между пациентками с наличием и отсутствием тромбофилий внутри подгруппы 1Б и группы 2.

Как представлено в таблице 22, наследственные и приобретенные тромбофилии диагностированы у 9 (33,3%) пациенток подгруппы 1Б, в том числе единичные – у 4 (14,8%), множественные – у 5 (18,5%). В структуре выявленных тромбофилий удельный вес активации ф. Виллебранда более 150% составил 18,5%, АФС – 14,8%, дефицит АТ III – 11,1%, гипергомоцистеинемия и дефицит протеинов С и (или) S – по 7,4%, гетерозиготная мутация гена фактора V (Leiden) – 3,7%. Мутации гена протромбина G20210A и ИАП SERPINE (PAI) 1 не были выявлены.

В соответствии с таблицей 23, наиболее значимыми маркерами наличия тромбофилии явились – потеря 2-х и более беременностей и отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными. Каждый из этих маркеров при наличии тромбофилий в подгруппе 1Б составил по 33,3%, что было значительно выше, чем в контроле и в группе сравнения ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). В группе 2 первый маркер отсутствовал, согласно критериям включения в исследование, второй составил 10,9% при наличии тромбофилий и 69,6% при их отсутствии ( $p_{\chi^2} < 0,05$ , в сравнении с контролем). Клинически значимые тромбозы в анамнезе зарегистрированы у 1 (3,7%) пациентки подгруппы 1Б. Инсульты, инфаркты, ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет выявлялись в семейном анамнезе практически одинаково часто у пациенток с наличием и отсутствием тромбофилий. Тромбозов и ТЭЛА в семейном анамнезе было в 2 раза больше у пациенток с тромбофилией. Акушерские осложнения, ассоциированные с тромбофилией, и общие клинические проявления со стороны ЦНС и гастроинтестинальные также встречались статистически достоверно чаще при наличии тромбофилий ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Так, частыми головными болями страдали 4 (14,8%) женщины подгруппы 1Б и 5 (10,9%) группы сравнения, некалькулезный холецистит имел место у 1 (2,2%) пациентки в группе сравнения. На мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов в анамнезе, а также на болезнь Альцгеймера у кровных родственников, пациентки с тромбофилией указали в 2 раза чаще, чем пациентки без тромбофилии и женщины контрольной группы ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

У всех 27 (100%) пациенток подгруппы 1Б было выявлено 2 и более маркеров вероятного наличия тромбофилий. Из них 2 маркера выявлены только у 17 (63%) пациенток с отсутствием тромбофилий ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ), 3 маркера – у 4 (14,8%) пациенток (с наличием тромбофилий – у 3, с их отсутствием – у 1), 4 и 5 маркеров – у 1 (3,7%) и 5 (18,5%) пациенток соответственно, только при наличии тромбофилий. В группе 2 менее двух маркеров выявлено у 33 (71,7%) пациенток (при наличии тромбофилий – у 1, при отсутствии – у 32,  $p_{\chi^2} < 0,01$ ), 2 маркера – у 9 (19,6%) женщин при отсутствии тромбофилий ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ), от 3 до 5 маркеров – у 4 (8,7%) пациенток с наличием тромбофилий ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ). В контрольной группе все женщины имели не более одного маркера вероятного наличия тромбофилий, из них маркеры тромбофилий не выявлены у 29 (87,9%), 1 маркер выявлен у 4 (12,1%) женщин ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

Зарегистрирована умеренная положительная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между количеством маркеров вероятного наличия тромбофилий и количеством лабораторно диагностированных тромбофилий у пациенток со спонтанной потерей беременности ( $r=0,58$ ,  $p < 0,05$ ). При наличии 3-х и более маркеров корреляция усиливалась ( $r=0,67$ ,  $p < 0,05$ ). При наличии 2-х и менее маркеров корреляции не было ( $r=0,48$  ( $p > 0,05$ )).

Таким образом, сопоставление результатов распределения маркеров вероятного наличия тромбофилий с результатами их лабораторной диагностики у пациенток подгруппы 1Б, группы 2 и в контроле, а также результаты корреляционного анализа, позволили определить прогностическую значимость выявленных нами маркеров вероятного наличия тромбофилий.

### **5.1.3 Разработка анкеты-опросника**

#### **и матрицы риска вероятного наличия тромбофилий**

Результаты исследования, изложенные в разделе 5.1.1, позволили нам разработать анкету-опросник для оценки риска возможного наличия тромбофилий, где каждый из маркеров оценивается равнозначно – величиной 1 балл. Анкета–опросник с балльной оценкой риска возможного наличия

тромбофилий представлена в таблице 24.

Таблица 24 Анкета-опросник оценки риска возможного наличия тромбофилий

Маркеры тромбофилических состояний	Да	Баллы
1. Потеря двух и более беременностей в анамнезе		1
2. Отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными		1
3. Клинически значимые тромбозы в анамнезе до, во время и после беременности (артериальный или венозный тромбоз любой локализации, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА))		1
4. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ишемической болезни сердца (ИБС) у ближайших родственников в возрасте до 50 лет		1
5. Наличие в семейном анамнезе тромбозов и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет		1
6. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода в анамнезе		1
7. Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия.		1
8. Общие клинические проявления со ЦНС (мигрени и др.), гастроинтестинальные и др., которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий		1
9. Побочные эффекты при приёме оральных контрацептивов (головные боли, отёки, боли по ходу сосудов)		1
10. Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников		1
<b>ОБЩАЯ СУММА БАЛЛОВ</b>		

В подгруппе 1А лабораторная диагностика тромбофилий проводилась после их предварительного скрининга, при суммарной оценке скрининга менее трёх баллов пациентки в исследование не включались. Результаты лабораторной диагностики тромбофилий у пациенток подгруппы 1А представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результаты лабораторной диагностики тромбофилий у пациенток подгруппы 1А

Тромбофилии	Подгруппа 1А (n=30)	
	n	%
Не выявлены	4	13,3 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> )
Выявлены, в том числе	26	86,7
– единичные	7	23,3
– множественные (2 и более)	19	63,4 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> )
● Мутация ИАП SERPINE (PAI) 1, в том числе	20	66,6 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> )
– гомозиготная	10	33,3
– гетерозиготная	10	33,3
● Мутация Leiden G1691A, в том числе	2	6,6
– гомозиготная	–	–
– гетерозиготная	2	6,6
● Мутация гена протромбина G20210A,	1	3,3
– гомозиготная	–	–
– гетерозиготная	1	3,3
● Дефицит PC и PS	7	23,3 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> )
● Дефицит АТ III	6	20,0 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> )
● АФС	7	23,3 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> )
● Гипергомоцистеинемия	7	23,3 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> )
● Активность ф. Виллебранда более 150%	13	43,3 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> )

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ): p<sub>1</sub> – в сравнении с контролем, p<sub>2</sub> – в сравнении с группой 2, p<sub>3</sub> – между подгруппами 1А и 1Б, p<sub>4</sub> – между единичными и множественными тромбофилиями в подгруппе.

Как представлено в таблице 5.45, в подгруппе 1А тромбофилии выявлялись значительно чаще (86,7%), чем в подгруппе 1Б (33,3%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ), группе сравнения (10,9%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ) и в контрольной группе (0%,  $p_{\chi^2} < 0,01$ ). Количество

единичных и множественных тромбофилий у пациенток подгруппы 1А составило – 7 (23,3%) и 19 (63,4%), что также было статистически достоверно больше, чем в подгруппе 1Б (4 (14,8%) и 5 (18,5%) соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ), группе 2 (2 (4,3%) и 3 (6,5%) соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ) и в контроле ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

Распределение маркеров вероятного наличия тромбофилий в соответствии с результатами лабораторной диагностики у пациенток подгруппы 1А представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Распределение маркеров вероятного наличия тромбофилий в соответствии с результатами лабораторной диагностики в подгруппе 1А, n (%)

Маркеры вероятного наличия тромбофилий	Подгруппа 1А, 30 (100)	
	ТФ «+»	ТФ «-»
1. Потеря 2-х и более беременностей в анамнезе	26 (86,7) ***	4 (13,3)*
2. Отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными	26 (86,7) ***	4 (13,3)*
3. Клинически значимые тромбозы в анамнезе	1 (3,3)	1 (3,3)
4. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	24 (80,0) ***	3 (10,0)
5. Тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	5 (16,7) ***	–
6. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе	7 (23,3) ***	1 (3,3)
7. Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия	–	–
8. Общие клинические проявления со стороны ЦНС (мигрени и др.), гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий	17 (56,7) ***	1 (3,3)
9. Мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов	11 (36,7) ***	1 (3,3)
10. Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников	2 (6,6)	–

Примечание: ТФ «+» и «-» – наличие и отсутствие тромбофилий; Статистически значимые различия распределения маркеров по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ): \* – в сравнении с контролем, \*\* – между пациентками с наличием и отсутствием тромбофилий внутри подгрупп 1А, 1Б и группы 2.

В соответствии с таблицей 26, наиболее значимыми маркерами наличия тромбофилии у пациенток подгруппы 1А явились – потеря 2-х и более беременностей и отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными. Каждый из этих маркеров при наличии тромбофилий в подгруппе 1А составил по 86,7%, что было значительно больше, чем в подгруппе 1Б (33,3%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Также у пациенток с тромбофилией подгруппы 1А достоверно чаще регистрировались, в сравнении с пациентками с тромбофилией подгруппы 1Б и контролем, такие маркеры вероятного наличия тромбофилии, как:

- Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет – 80% (11,1% и 6,1% соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ );
- Общие клинические проявления со стороны ЦНС, гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий, – 56,7% (18,5% и 3% соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ );
- Мигрени и венозные осложнения при приёме оральных контрацептивов – 36,7% (25,9% и 3% соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ );
- Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность и ЗВУР плода в анамнезе – 23,3% (14,8% и 0% соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ );
- Тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет – 16,7% (3,7% и 0% соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников выявлялась несколько чаще в подгруппе 1А, по сравнению с подгруппой 1Б и контролем, в единичных случаях были выявлены клинически значимые тромбозы в анамнезе.

Сравнительная характеристика суммарной оценки риска тромбофилий по данным скрининга в подгруппах 1А, 1Б, группе 2 и в контроле представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика суммарной оценки риска тромбофилий по данным скрининга в группах исследования

Сумма баллов	Количество женщин в группах при наличии и отсутствии тромбофилий								
	Тромбофилии выявлены				Тромбофилии не выявлены				
	1А	1Б	2	Всего, n (%)	1А	1Б	2	Всего, n (%)	Контроль, n (%)
0	–	–	–	0*	–	–	–	0*	29 (87,9%)
1	–	–	1	1 (2,5%)**	–	–	32	32 (50,8%)*	4 (12,1%)
2	–	–	–	0**	–	17	9	26 (41,3%)*	–
3	9	3	1	13 (32,5%)***	3	1	–	4 (6,3%)*	–
4	6	1	1	8 (20%)***	1	–	–	1 (1,6%)	–
5 и >	11	5	2	18 (45%)***	–	–	–	0	–
0 – 5 и >	26	9	5	40 (100%)	4	18	41	63 (100%)	33 (100%)
Риск наличия тромбофилии, баллов									
Средняя, M±m	4,6±0,34 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	4,4±0,47 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	4,2±0,51 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	4,5±0,27 (p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> )	3,3±0,27 (p <sub>1</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> )	2,1±0,03 (p <sub>1</sub> , p <sub>4</sub> )	1,0±0,09 (p <sub>1</sub> )	1,4±0,12 (p <sub>1</sub> )	0,1±0,05

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ): \* – в сравнении с контролем, \*\* – между группами с наличием и отсутствием тромбофилий; Статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента (t-test,  $p < 0,05$ ): p<sub>1</sub> – в сравнении с контролем, p<sub>2</sub> – между группами с наличием и отсутствием тромбофилий, p<sub>3</sub> – между подгруппами 1А и 1Б, p<sub>4</sub> – в сравнении с группой 2.

Как представлено в таблице 27, результаты суммарной оценки риска тромбофилий при их наличии в подгруппах 1А, 1Б и группе 2 не имели существенных различий между собой и составили соответственно –  $4,6 \pm 0,34$ ,  $4,4 \pm 0,47$  и  $4,2 \pm 0,51$  баллов ( $p_{t\text{-test}} > 0,05$ ). В тоже время при наличии тромбофилий они были значительно выше, чем при их отсутствии в подгруппах 1А, 1Б ( $3,3 \pm 0,27$  и  $2,1 \pm 0,03$  баллов, соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ) и в группе 2 ( $1,0 \pm 0,09$  балл,  $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ), а также по сравнению с контролем ( $0,1 \pm 0,05$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ).

Средний результат оценки в группах 1 и 2 при наличии тромбофилий составил  $4,5 \pm 0,27$  баллов, что было статистически достоверно выше, чем при отсутствии тромбофилий ( $1,4 \pm 0,12$  баллов,  $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ) и в контрольной группе ( $p_{t\text{-test}} < 0,01$ ).

Все 30 (100%) пациенток подгруппы 1А имели сумму баллов 3 и более. Из них оценка 3 балла была у 12 (40%) (при наличии тромбофилий – 9, при отсутствии – 3,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ), 4 балла – у 7 (23,3%) (при наличии тромбофилий – 6, при отсутствии – 1,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ), 5 баллов и более – у 11 (36,7%) женщин с тромбофилиями ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

Полученные результаты и их сравнительная оценка позволили разработать матрицу вероятного риска наличия тромбофилий по сумме баллов скрининга (таблица 28).

Таблица 28 – Матрица вероятного риска наличия тромбофилий

Степень риска	Сумма баллов	Вероятность тромбофилии
Отсутствует	0	–
Очень слабая	1	менее 20 %
Слабая	2	от 20 до 40 %
Средняя	3	более 40 – до 60 %
Сильная	4	более 60 – до 80 %

Очень сильная	5 и более	более 80 %
---------------	-----------	------------

В соответствии с результатами, представленными в таблице 28, при сумме баллов скрининга равной нулю риск наличия тромбофилий практически отсутствует. При сумме 1 балл вероятность тромбофилии составляет менее 20% (очень слабый риск), 2 балла – от 20 до 40 % (слабый риск), 3 балла – от 40 до 60 % (средний риск), 4 балла – 60 до 80 % (сильный риск). Очень сильному риску наличия тромбофилии (более 80 %) соответствует оценка 5 баллов и более.

#### **5.1.4 Алгоритм скрининга тромбофилий, оценка его эффективности**

Предварительный скрининг проводится до лабораторной диагностики тромбофилий на этапе планирования беременности, и не требует материальных затрат. Метод включает выявление и суммарную оценку 10 маркеров вероятного наличия тромбофилий по данным анкеты-опросника, где каждый из маркеров оценивается величиной 1 балл. При сумме баллов предварительного скрининга 3 и более, вероятность наличия тромбофилии составляет более 40%.

Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволяет сформировать группу риска для лабораторной диагностики тромбофилий. Лабораторная диагностика тромбофилий проводится в группе риска.

Оценка эффективности метода предварительного скрининга тромбофилий проведена на основе сравнительного анализа удельного веса диагностированных тромбофилий у пациенток в подгруппах 1А и 1Б. Результаты оценки представлены на рисунке 11.

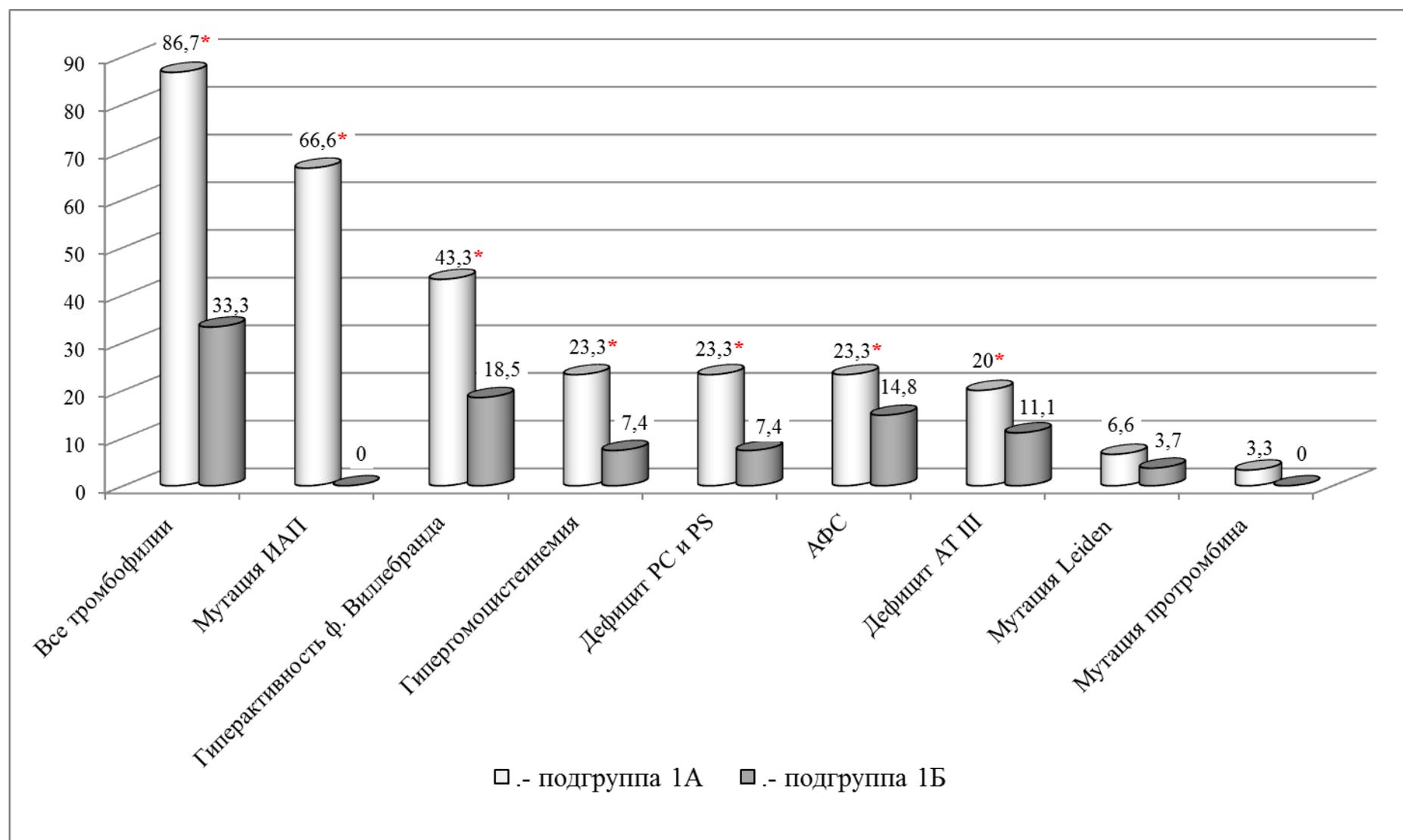


Рисунок 11 – Сравнительная оценка удельного веса диагностированных тромбофилий у пациенток в подгруппах 1А и 1Б, где \* – статистически значимые различия между подгруппами 1А и 1Б по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Как представлено на рисунке 11, удельный вес диагностированных тромбофилий в подгруппе 1А составил 86,7%, что было в 2,6 раза выше, чем в подгруппе 1Б, в которой предварительный скрининг не проводился, – 33,3% ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Показатель прироста лабораторной диагностики тромбофилий составил 160% ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ) при использовании метода предварительного скрининга.

Таким образом, разработанный метод предварительного скрининга позволил значительно повысить эффективность лабораторной диагностики тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности.

## **5.2 Коррекция гемостаза в прегравидарный период и в динамике гестации у пациенток с привычной потерей беременности при тромбофилии**

Проведена оценка исходов беременности и родов у 33 женщин контрольной группы и у 40 пациенток со спонтанной потерей беременности в анамнезе, у которых наличие тромбофилии было подтверждено лабораторно, а также исключены другие возможные причины невынашивания. Из них 27 пациенток с привычной потерей беременности получали патогенетически обоснованную подготовку к зачатию, у остальных 13 пациенток (с привычной потерей беременности – 8, с однократной – 5) прегравидарная подготовка не проводилась, они получали традиционную терапию по сохранению в динамике беременности с использованием производных прегнена (утрожестан) и прегнадиена (дюфастон), согласно приложению № 5 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н [45]. В контрольной группе прегравидарная коррекция гемостаза и медикаментозная терапия по сохранению беременности не проводилась.

Основные принципы коррекции гемостаза в нашем исследовании:

Принцип 1: Превентивная коррекция гемостаза в динамике менструального цикла, в котором планировалось зачатие;

Принцип 2: Коррекция включала монотерапию или комплекс препаратов, в

зависимости от варианта тромбофилий, их сочетания и лабораторных данных;

Принцип 3: Превентивную коррекцию продолжали и дополняли в динамике беременности до родов под контролем лабораторных показателей гемостазиограммы.

При наличии показаний для прегравидарной коррекции гемостаза у пациенток с тромбофилией применялись НМГ, АТ III, фолиевая кислота, дипиридамо́л, ацетилсалициловая кислота и диета богатая витамином К (таблица 29), согласно основам доказательной медицины [3, 4, 11, 13, 16, 18, 19, 29, 31, 34, 36, 45, 51, 58, 67, 69-71, 80, 83, 84, 86, 90, 107, 120-122, 131, 148, 168]. Ацетилсалициловую кислоту отменяли сразу после установления факта зачатия.

Таблица 29 – Патогенетически обоснованная прегравидарная коррекция гемостаза при наличии тромбофилии

Вариант тромбофилии	Коррекция гемостаза
Мутация гена FV (Leiden) Мутация гена FII G20210A Мутация ИАП SERPINE 1	Один из НМГ: Dalteparin sodium 120 МЕ/кг, или Nadroparin calcium 86 МЕ/кг (0,01 мл/кг), или Enoxaparine sodium 100 МЕ/кг
АФС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Один из НМГ;</li> <li>• и (или) Dipyridamole 75–225 мг/сутки;</li> <li>• или Acetylsalicylic acid 75 мг/сутки (только до зачатия и во II триместре беременности!)</li> </ul>
Дефицит АТ III	– концентрат АТ III 10-30 МЕ/кг; – диета богатая витамином К
Дефицит PC и PS	Один из НМГ + диета богатая витамином К
Гипергомоцистеинемия >12 мкмоль/л	Фолиевая кислота 0,4–0,8 мг/сутки до нормализации гомоцистеина в крови (4,2–12 мкмоль/л). Далее – 0,1–0,2 мг/сутки под контролем гомоцистеина и коагулограммы + Витамины В <sub>12</sub> , В <sub>6</sub> В <sub>1</sub> и С.

Основными критериями оценки эффективности превентивной коррекции гемостаза у пациенток с диагностированными тромбофилиями являлись исходы беременности и родов для матери и плода (таблица 30).

Таблица 30 – Результаты исходов беременности и родов

Оцениваемый показатель	Пациентки с тромбофилией при наличии/отсутствии коррекции гемостаза		Контроль
	при наличии	при отсутствии	
Доносили беременность до срока рождения жизнеспособного плода, n (%)	25 (92,6%) **	0 (0%) *	33 (100%)
Спонтанная потеря беременности, n (%)	–	13 (100%)* **	–
Прерывание беременности по жизненным показаниям со стороны матери до 22 недель, n (%)	2 (7,4%)	–	–
Общая продолжительность гестации, M±m недель	34,7±0,85 p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>	14,3±0,72 p <sub>1</sub>	38,5±0,24
Срок гестации при родоразрешении, M±m недель	36,4±0,36 p <sub>1</sub>	–	38,5±0,24
Срочные роды, n (%)	16 (59,3%) *	–	33 (100%)
Преждевременные роды, n (%)	9 (33,3%) *	–	–
Масса новорожденных, M±m г	3092,0±102,24 p <sub>1</sub>	–	3372,7±63,1
Оценка по шкале Апгар, M±m баллы:			
- в конце 1 минуты жизни	7,4±0,50 p <sub>1</sub>	–	8,3±0,21
- в конце 5 минуты жизни	8,1±0,48 p <sub>1</sub>	–	9,2±0,18

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия по сравнению с контролем (t-test), p<0,05; p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между группами I и II (t-test), p<0,05; \* – статистически значимые различия по критерию соответствия ( $\chi^2$ ) по сравнению с контрольной группой, p<0,05; \*\* – статистически значимые различия по критерию соответствия ( $\chi^2$ ) между группами I и II, p<0,05.

В результате беременность доносили до срока рождения жизнеспособного плода 25 (92,6%) женщин с превентивной коррекцией гемостаза, что существенно не отличалось от контроля и было достоверно больше, чем в группе женщин, у которых превентивная коррекция не проводилась ( $p_{\chi^2} < 0,001$ ). Общая продолжительность гестации в группе женщин с превентивной коррекцией составила  $34,7 \pm 0,85$  недель, что было достоверно меньше контрольных значений ( $38,5 \pm 0,24$  недель,  $p_{t\text{-test}} < 0,001$ ), и существенно больше срока завершения беременности в группе без превентивной коррекции ( $14,3 \pm 0,72$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,001$ ).

Срок гестации при родоразрешении пациенток с коррекцией гемостаза составил от 33 до 40 недель ( $36,4 \pm 0,36$  недель), что оказалось меньше контрольных значений ( $38,5 \pm 0,24$  недель,  $p_{t\text{-test}} < 0,001$ ). В тоже время количество срочных родов у них было значительно больше, чем преждевременных (16 (59,3%) и 9 (33,3%), соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Масса тела новорождённых при корригированной тромбофилии была ниже, чем в контрольной группе ( $3092,0 \pm 102,24$  г и  $3372,7 \pm 63,1$  г, соответственно,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). Оценка новорожденных по шкале Апгар у них составила от 6 до 9 баллов: на 1-ой минуте жизни  $7,4 \pm 0,50$  баллов; на 5 минуте жизни –  $8,1 \pm 0,48$  баллов, что было ниже контрольных значений –  $8,3 \pm 0,21$  баллов ( $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ) и  $9,2 \pm 0,18$  баллов ( $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ) соответственно. Все новорожденные родились без признаков геморрагического синдрома.

У 2 (7,4%) пациенток с корригированной тромбофилией беременность была прервана по жизненным показаниям. В одном случае – при АФС с уровнем волчаночного антикоагулянта более 1,8 у.е., во втором случае – при массивном тромбозе глубоких вен у пациентки с гомозиготной мутацией гена фактора V (Leiden) G1691A в сочетании с мутацией гена протромбина G20210A.

Результаты исследования позволяют заключить, что практическое использование совокупности разработанных новых методов скрининга тромбофилий, матрицы риска их наличия, а также алгоритма диагностики и дифференцированного комплексного подхода к прегравидарной коррекции тромбофилий в цикле планируемого зачатия и в динамике гестации позволяет

достоверно сокращать число спонтанных репродуктивных потерь на 92,6% у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе.

## ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ современного состояния проблемы привычной потери беременности при наследственных и приобретенных тромбофилиях, а также современных подходов к диагностике и коррекции тромбофилических состояний в акушерско-гинекологической практике, позволил определить современные достижения и выявить ряд нерешённых проблем:

– Результатами современных научных исследований подтверждена важная роль тромбофилий в патогенезе привычной потери беременности [12, 14, 19, 23, 27, 31, 76, 100, 137, 142, 159, 160], накоплены научные знания, позволяющие выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин данной патологии [5, 9, 11, 56, 75, 89, 91, 96, 108-110, 123, 139, 158]. Однако основные механизмы спонтанной потери беременности при тромбофилиях до конца не изучены, что обуславливает недостатки диагностики и эффективности большого числа существующих методов лечения;

– К тромбофилическим состояниям, которые могут играть существенную роль в патогенезе спонтанной потери беременности, относятся следующие: мутации – фактора V (Leiden) G1691A, протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена SERPINE 1; АФС; гипергомоцистеинемия; дефицит природных антикоагулянтов – протеинов С, S и АТ III; повышенная активность фактора Виллебранда (более 150%) и другие [5, 9, 12, 26-28, 59-62, 73, 75, 96, 111, 117, 155, 157-159];

– Материнские тромбофилии могут нарушать процессы формирования, роста и развития плаценты, которые являются наиболее важными для жизнеобеспечения эмбриона и плода [2, 3, 68, 92, 93, 99, 100, 102, 103, 137, 147, 168]. Однако основные механизмы таких нарушений и особенности гистологического строения плаценты на разных этапах её развития в условиях материнской тромбофилии не полностью изучены [125]. Для их уточнения требуется углубленное изучение гемостаза как у пациенток основной, так и

контрольной групп, и тщательное исключение других возможных причин осложнений гестации [75, 76, 129, 143];

– Углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим, и не может применяться рутинно [81, 109, 163]. Поэтому необходима разработка эффективного и мало затратного скрининга тромбофилий, который будет способствовать их своевременной диагностике и коррекции при привычной потере беременности.

Результаты анализа современных научных данных позволили нам сформулировать цель и задачи исследования, определить группы исследования, а также критерии включения и исключения, в соответствии с которыми пациентки были набраны в группы исследования.

Для достижения цели и решения поставленных задач в исследование включено 136 женщин, из них 103 пациентки со спонтанной потерей беременности в анамнезе и 33 женщины контрольной группы.

Критерии включения в исследование: в основную группу (группа 1) включены 57 пациенток с привычной потерей беременности, у которых имелось 2 и более самопроизвольных выкидыша или неразвивающиеся беременности в анамнезе. У 30 женщин основной группы скрининг тромбофилий предшествовал их лабораторной диагностике (подгруппа 1А), у 27 пациенток оценка скрининга тромбофилий проводилась после их лабораторной диагностики (подгруппа 1Б). В группу сравнения (группа 2) включены 46 пациенток с однократным самопроизвольным выкидышем или замершей беременностью в анамнезе. Контрольную группу составили женщины без отягощенного акушерского и гинекологического анамнезов и экстрагенитальной патологии, которые дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений.

Критерии не включения в исследование: Общими критериями не включения в исследование являлись: медикаментозная коррекция гемостаза, применение гормональной контрацепции, эктопическая беременность в анамнезе, а также наличие клинически значимых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. У пациенток групп 1 и 2 были исключены акушерские и

экстрагенитальные причины потери беременности, в том числе истмиоцервикальная недостаточность (ИЦН), эндокринные нарушения и инфекционная патология. Отсутствие врождённых пороков развития (ВПР) плода было подтверждено ультразвуковым исследованием (УЗИ) и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). У женщин контрольной группы были исключены тромбофилии.

Возраст пациенток основной и контрольной групп существенно не отличался и составил соответственно –  $30,2 \pm 0,91$  и  $30,2 \pm 0,85$  лет ( $p_{t\text{-test}} > 0,05$ ). В группе сравнения он был достоверно меньше ( $26,9 \pm 0,47$  лет,  $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ), что связано с паритетом беременностей по критерию включения. Антропометрические показатели и ИМТ не имели значительных различий между группами ( $p_{t\text{-test}} > 0,5$ ). Также группы были практически однородны по уровню образования, характеру трудовой деятельности и социальному положению.

Возраст менархе, период становления менструальной функции и продолжительность менструального цикла в группах исследования существенно не отличались ( $p_{t\text{-test}} > 0,05$ ). Практически у всех женщин менструальный цикл был регулярным. Однако продолжительность менструаций в основной группе была достоверно больше, чем в группе сравнения и в контроле ( $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ). На обильные менструации указывали 19,3% женщин основной группы, что было значительно больше, чем в группе сравнения – 8,7% ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ) и в контрольной группе – 6,1% ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). На скудные менструальные выделения указывали 5,3% пациенток основной группы. В остальных случаях менструальная кровопотеря была умеренной. Полученные результаты не противоречат современным литературным данным. О влиянии тромбофилии на величину менструальной кровопотери указывают в своих работах С.А. Волкова (2013), А.П. Момот (2015), Е.В. Макаренко (2017), G.S. Firestein (2013) и другие исследователи [16, 34, 35, 58, 116].

Оценка роли тромбофилических состояний в патогенезе привычной потери беременности проводилась на основе анализа риска возможного наличия тромбофилий, результатов их лабораторной диагностики и сравнительной

характеристики состояния системы гемостаза, а также особенностей гистологического строения и морфометрических характеристик трофобласта и ворсин хориона у пациенток с некорригированной тромбофилией в I триместре гестации.

Известно, что ряд особенностей анамнеза жизни, семейного и акушерско-гинекологического анамнезов с большой долей вероятности может указывать на риск наличия тромбофилии. В нашем исследовании риск возможного наличия тромбофилий был выявлен у всех 100% пациенток основной группы, а также у 80,4% в группе сравнения и у 12,1% женщин контрольной группы.

По данным литературных источников, такие акушерские осложнения, как преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, предлежание плаценты, ЗВУР плода, сосудистые осложнения в послеродовом периоде, а также и клинически значимые тромбозы в анамнезе, с большой долей вероятности ассоциируются с тромбофилией у матери [6, 8, 12, 22, 27, 31, 36, 59, 62, 76, 78, 99, 100, 109, 129, 140, 158, 159, 166]. В нашем исследовании отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными, выявлено у 91,2% пациенток основной группы и у 80,4% в группе сравнения. Акушерские осложнения, ассоциированные с тромбофилией, также встречались статистически достоверно чаще в анамнезе у пациенток основной группы. Клинически значимые тромбозы в анамнезе зарегистрированы у 5,3% женщин основной группы. Мигрени и венозные осложнения при приёме оральных контрацептивов отмечали 36,8% женщин основной группы, 10,9% группы сравнения и 3% в контроле. Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе, такие как плевропневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации, имелись в анамнезе только у одной (2,2%) пациентки группы сравнения.

Риск наследственной предрасположенности к тромбофилическим состояниям подтверждён исследованиями С.А. Васильева (2007), А.П. Момота (2011) и другими [15, 35]. Известно, что к основным наследственным факторам риска тромбофилии относятся инсульты, инфаркты, ишемическая болезнь сердца (ИБС), тромбозы и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) в семейном

анамнезе у ближайших родственников в возрасте до 50 лет [15, 16, 34, 55]. В нашем исследовании инсульты, инфаркты и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет выявлены в семейном анамнезе у 54,4% женщин основной группы, у 15,2% группы сравнения и у 6,1% женщин контрольной группы. Тромбозы и ТЭЛА в семейном анамнезе регистрировались значительно чаще у пациенток основной группы (12,3%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ), в группе сравнения зарегистрирован только 1 случай, что не имело достоверных различий с контролем ( $p_{\chi^2} > 0,05$ ).

В ряде случаев у пациенток регистрировались общие клинические проявления со стороны ЦНС и гастроинтестинальные, которые, по мнению З.С. Баркагана (2003), А.П. Момота (2013-2015), S. Miyakis (2006) и соавторов, а также Американской коллегии акушеров гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012), могут косвенно указывать на возможное наличие тромбофилии [34, 35, 55, 111, 138]. Так, частыми головными болями страдали 38,6% женщины основной группы, что было статистически достоверно больше, чем в группе сравнения (10,9%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ) и в контроле (3%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Некалькулёзный холецистит имелся у 8,8% пациенток основной группы и 2,2% в группе сравнения ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). На болезнь Альцгеймера у кровных родственников указывали 5,3% пациенток основной группы и 4,4% группы сравнения ( $p_{\chi^2} > 0,05$ ).

Лабораторно тромбофилии диагностированы у 35 (61,4%) пациенток основной группы, из них множественные регистрировались значительно чаще, чем единичные (36,8% и 24,6% соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). В группе сравнения тромбофилии выявлены у 5 (10,9%) пациенток ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ), из них количество множественных и единичных существенно не отличалось (6,5% и 4,3% соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ ). У женщин контрольной группы тромбофилии не выявлены.

Количество пациенток с множественными тромбофилиями было значительно больше, чем с единичными (24 (60%) и 16 (40%), соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Наличие двух тромбофилий диагностировано у 11 (10,7%) пациенток, из них у 9 (15,8%) в группе 1, что было значительно больше, чем в группе 2 (2

(4,35%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Три тромбофилии выявлены у 6 (5,8%) женщин, из них у 5 (8,8%) в группе 1, что было статистически достоверно больше, чем в группе 2 (1 (2,2%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Количество тромбофилий 4 и более зарегистрировано у 7 (12,3%) пациенток основной группы, в группе сравнения такого количества у одной пациентки не отмечено ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). На значительную распространённость сочетания нескольких вариантов тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности указывают в своих работах многие исследователи [4, 5, 8, 9, 11, 12, 21, 22, 26, 33, 47, 56, 110, 158].

В числе единичных тромбофилий регистрировались АФС (6 случаев), гомозиготная мутация ИАП SERPINE 1 (4 случая), дефицит АТ III и гипергомоцистеинемия (по 3 случая каждый). В составе множественных выявлялись практически все тромбофилии. Такие из них, как гиперактивация ф. Виллебранда (>150%), дефицит РС и (или) PS, а также мутации генов FV (Leiden) G1691A и F II G20210A всегда сочетались с другими вариантами тромбофилий. Наибольшее количество сочетаний наблюдалось при гиперактивации ф. Виллебранда ( $5,0 \pm 0,56$ ) и ИАП SERPINE 1 ( $4,9 \pm 0,47$ ), в сравнении с гипергомоцистеинемией, АФС, дефицитом АТ III и мутациями генов FV Leiden G1691A и FII G20210A ( $p \leq 0,05$ ).

Результаты исследования позволили определить рейтинг тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности, а также их рейтинг в общей структуре пациенток с невынашиванием. Так, у пациенток с привычной потерей беременности достоверно чаще других выявлялись мутация ИАП SERPINE 1 – 20 (35,1%) и гиперактивация ф. Виллебранда – 18 (31,6%), которые заняли первое рейтинговое место ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Гомозиготный и гетерозиготный варианты мутации ИАП SERPINE 1 встречались с одинаковой частотой – по 10 (17,5%) случаев каждый. Второе рейтинговое место занял АФС, который выявлялся значительно реже предыдущих мутаций (11 (19,3%),  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Третье место разделили между собой гипергомоцистеинемия, дефицит РС, PS и АТ III, частота которых составила по 9 (15,8%) случаев каждый. Существенно реже остальных встречались мутации Leiden G1691A – 3 (5,3%) случая (2 гетерозиготные, 1

гомозиготная) и протромбина G20210A – 1 (1,8%) случай гетерозиготной мутации ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

В общем рейтинге диагностированных тромбофилий первое место заняли мутация ИАП SERPINE 1 (20 (23,3%) случаев (гомозиготная и гетерозиготная – по 10 случаев каждая)) и гиперактивация ф. Виллебранда (17 (19,8%) случаев), которые встречались значительно чаще остальных тромбофилий ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Второе рейтинговое место занял АФС (14 (16,3%) случаев), который встречался чаще следующих в рейтинге ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Третье место разделили между собой дефицит АТ III (11 (12,8%) случаев), гипергомоцистеинемия (10 (11,6%) случаев) и дефицит РС и (или) PS (9 (10,4%) случаев). Статистически достоверно реже остальных тромбофилий регистрировались мутации FV Leiden G1691A и FII G20210A (3 (3,5%) и 2 (2,3%) случаев каждая,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Полученные результаты указывают на высокую распространённость тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности, что подтверждает их важную роль в патогенезе данной патологии, и не противоречит мнению ряда других исследователей.

Анализ результатов основных показателей гемостаза выявил достоверное повышение концентрации D-димеров у пациенток основной группы, по сравнению с контролем, в середине второй фазы менструального цикла ( $U_{\text{группа, контроль}} = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ). Активность плазминогена в основной группе была значительно выше, чем в контрольной ( $U_{\text{группа, контроль}} = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ). В группе сравнения также отмечалось некоторое увеличение активности плазминогена, которое не было существенным. Остальные показатели гемостаза находились в пределах физиологической нормы у пациенток всех групп. Однако в основной группе зарегистрированы достоверно более низкие значения АЧТВ и ТВ, по сравнению с контролем ( $U_{\text{группа, контроль}} = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил положительную умеренную взаимосвязь количества тромбофилий у пациенток основной группы с уровнем концентрации гомоцистеина в крови ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ) и показателем активности ф. Виллебранда ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ). В группе сравнения такая взаимосвязь отсутствовала ( $r = 0,09$  и

$r=0,17$ , соответственно,  $p>0,05$ ). Выявленная положительная корреляционная взаимосвязь указывает на то, что показатель активности ф. Виллебранда и уровень гомоцистеина в крови возрастают в соответствии с увеличением количества тромбофилий у пациентки. Следовательно, возрастает вероятность тромбозов в сосудах микроциркуляторного русла, что увеличивает риск нарушений процессов имплантации эмбриона и развития плаценты.

Анализ агрегатограмм показал патологическое увеличение индуцированной активности тромбоцитов у пациенток с привычной потерей беременности и тромбофилией на 19–21 день овуляторного менструального цикла, что указывает на высокий риск тромбозов в сосудах микроциркуляторного русла, и не исключает возможность нарушений процессов имплантации эмбриона и развития плаценты. По нашему мнению, это необходимо учитывать при подготовке к зачатию и вынашивании беременности.

Результаты гистологического исследования выявили характерные отличия гистологической картины трофобласта и ворсин хориона у женщин основной группы с тромбофилиями от контрольной группы в I триместре беременности. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также растущие, хорошо выраженные, полнокровные сосуды. Для основной группы был характерен однорядный гипопластического вида трофобласт и единичные гипопластического вида сосуды со спавшимся просветом, динамика гистологической картины в 6 и 10 недель гестации отсутствовала. По данным морфометрии площадь трофобласта и сосудов ворсин хориона у всех пациенток с привычной потерей беременности при наличии тромбофилии была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ( $p_{t-test}<0,05$  и  $p_{t-test}<0,01$  соответственно), что доказывает негативное влияние тромбофилий на процесс эмбриогенеза.

В научных публикациях M.R. Raspollini (2007), B.B. Rogers (2010), G. Demirel, F.A. Beekma (2012) и их соавторов, также был сделан вывод о возможной роли тромбофилий в формировании эмбриональной тромботической васкулопатии [75, 76, 129, 143]. Однако авторы сами указывают, что не проводили

исключения других возможных причин привычной потери беременности, и это не позволило им сделать однозначное заключение о тромбофилическом происхождении выявленных нарушений формирования трофобласта и ворсин хориона.

В обзорной публикации L. Marsden, J. Comstock (2015), посвященной данной проблеме, сделан вывод о необходимости контролируемых проспективных исследований, с полным и тщательным исключением других возможных причин эмбриональной тромботической васкулопатии [125]. Проведенное нами исследование отличается тщательным исключением других возможных причин привычного невынашивания беременности и комплексным обследованием на тромбофилии как пациенток основной, так и контрольной групп. Поэтому полученные нами результаты гистологического исследования с большой долей вероятности подтверждают важную роль тромбофилий в патогенезе спонтанных потерь беременности путём достоверного сокращения площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации.

Сопоставление результатов распределения маркеров вероятного наличия тромбофилий с результатами их лабораторной диагностики, а также результаты корреляционного анализа, позволили нам определить 10 основных паттернов (маркеров) их вероятного наличия. В их число вошли особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов: 1) потеря 2-х и более беременностей в анамнезе; 2) отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными; 3) клинически значимые тромбозы в анамнезе; 4) наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет; 5) тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет; 6) преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе; 7) тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия; 8) общие клинические проявления со стороны ЦНС (мигрени и др.), гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий; 9) мигрени и венозные осложнения при приёме оральных

контрацептивов; 10) болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников. Выявленные маркеры составили анкету-опросник, где каждый из маркеров оценивается равнозначно – величиной 1 балл.

Сравнительная оценка результатов скрининга позволила разработать матрицу вероятного риска наличия тромбофилий. Так, результатами исследований доказано, что при сумме баллов скрининга равной нулю риск наличия тромбофилий практически отсутствует, при сумме 1 балл вероятность тромбофилии составляет менее 20% (очень слабый риск), 2 балла – от 20 до 40 % (слабый риск), 3 балла – от 40 до 60 % (средний риск), 4 балла – 60 до 80 % (сильный риск). Очень сильному риску наличия тромбофилии (более 80 %) соответствует оценка 5 баллов и более.

Научно обоснованные нами анкета-опросник и матрица вероятного риска наличия тромбофилий составили метод предварительного скрининга, который проводится до лабораторной диагностики тромбофилий на этапе планирования беременности, и не требует материальных затрат. При сумме баллов предварительного скрининга 3 и более, вероятность наличия тромбофилии составляет более 40%. Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволяет сформировать группу риска для лабораторной диагностики тромбофилий. Лабораторная диагностика тромбофилий проводится в группе риска.

Удельный вес диагностированных тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности при применении метода предварительного скрининга составил 86,7%, что было в 2,6 раза достоверно больше, чем у пациенток, у которых предварительный скрининг не проводился (33,3%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). Показатель прироста лабораторной диагностики тромбофилий составил 160% ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ) при использовании метода предварительного скрининга.

Таким образом, разработанный нами метод скрининга тромбофилий позволил значительно повысить эффективность их лабораторной диагностики у пациенток с привычной потерей беременности. Предложенные ранее О.Н. Харкевич (2008), А.П. Момотом (2011), G. Norrie (2009) и J.F. Carbone (2010)

методы распознавания тромботической готовности включают лабораторные исследования у беременных женщин [35, 57, 81, 132], и поэтому являются высоко затратными, как по времени, так и материально. Известен также способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией, разработанный Н.В. Путиловой и соавторами (2010), сущность которого заключается в вычислении интегрального показателя коагуляции по данным лабораторного исследования фибринолитической активности, АЧТВ, D-димеров и МНО [39]. Предложенный нами скрининг отличается тем, что проводится до лабораторной диагностики тромбофилий на этапе планирования беременности, и не требует дополнительных материальных затрат.

Оценка исходов беременности и родов проведена у 40 женщин со спонтанной потерей беременности в анамнезе, у которых наличие тромбофилии было подтверждено лабораторно, а также исключены другие возможные причины невынашивания. Из них 27 пациенток с привычной потерей беременности получали патогенетически обоснованную подготовку к зачатию с использованием, при наличии показаний, НМГ, АТ III, фолиевой кислоты, дипиридамола, ацетилсалициловой кислоты и диеты богатой витамином К, согласно основам доказательной медицины [3, 4, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 29, 31, 34, 36, 45, 51, 58, 67, 69-71, 80, 83, 84, 86, 90, 107, 120-122, 131, 148, 168]. Ацетилсалициловую кислоту отменяли сразу после установления факта зачатия. У остальных 13 пациенток (с привычной потерей беременности – 8, с однократной – 5) медикаментозная подготовка к зачатию не проводилась, пациентки получали традиционную терапию по сохранению беременности с использованием производных прегнена (утрожестан) и прегнадиена (дюфастон), согласно приложению № 5 к Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. № 572н [45]. В контрольной группе медикаментозная терапия по сохранению беременности не проводилась.

Основными принципами коррекции гемостаза у пациенток с диагностированными тромбофилиями в нашем исследовании являлись:

– превентивная коррекция гемостаза в динамике менструального цикла, в

котором планировалось зачатие;

- использование монотерапии или комплекса препаратов, в зависимости от варианта тромбофилии, сочетания различных вариантов тромбофилий, а также лабораторных данных;
- продолжение превентивной коррекции в динамике беременности до родоразрешения, а также её корректировка под контролем лабораторных показателей гемостазиограммы.

На эффективность коррекции гемостаза у пациенток с привычной потерей беременности при различных вариантах тромбофилий в прегравидарный период и в динамике гестации указывают многие исследователи [4, 29, 34, 42, 45-47, 51, 54, 67, 69-71, 79, 80, 83, 84, 86, 90, 107, 120-122, 131, 148, 168]. В тоже время некоторые учёные считают недостаточно доказанными безопасностью и эффективностью антикоагулянтной и противотромботической терапии при беременности [64, 66, 87, 101, 118, 123, 134, 152, 162].

В нашем исследовании основными критериями оценки эффективности превентивной коррекции гемостаза у пациенток с диагностированными тромбофилиями являлись исходы беременности и родов для матери и плода. Результаты исследований показали, что беременность доносили до срока рождения жизнеспособного плода 25 (92,6%) женщин с превентивной коррекцией, что существенно не отличалось от контроля (100%) и было достоверно больше, чем в группе женщин, у которых превентивная коррекция не проводилась (0%,  $p_{\chi^2} < 0,001$ ). Общая продолжительность гестации в группе женщин с превентивной коррекцией составила  $34,7 \pm 0,85$  недель, что было достоверно меньше контрольных значений ( $38,5 \pm 0,24$  недель,  $p_{t\text{-test}} < 0,001$ ), и существенно больше срока завершения беременности в группе женщин без превентивной коррекции ( $14,3 \pm 0,72$ ,  $p_{t\text{-test}} < 0,001$ ).

Срок гестации при родоразрешении пациенток с превентивной коррекцией составил от 33 до 40 недель ( $36,4 \pm 0,36$  недель), что оказалось меньше контрольных значений ( $38,5 \pm 0,24$  недель,  $p_{t\text{-test}} < 0,001$ ). В тоже время количество срочных родов в группе с превентивной коррекцией было значительно больше,

чем преждевременных (16 (59,3%) и 9 (33,3%), соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Масса тела новорождённых детей и их оценка по шкале Апгар в группе женщин с превентивной коррекцией была ниже, чем в контрольной группе ( $p_{t\text{-test}} < 0,05$ ), что связано со значительным количеством у них преждевременных родов. Все новорожденные дети родились без признаков геморрагического синдрома.

Таким образом, результаты проведённого нами исследования позволяют заключить, что практическое использование совокупности разработанных новых методов скрининга тромбофилий, матрицы риска их наличия, а также алгоритма диагностики и дифференцированного комплексного подхода к прегравидарной коррекции тромбофилий в цикле планируемого зачатия и в динамике гестации позволяет достоверно сокращать число спонтанных репродуктивных потерь на 92,6% у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе.

## ВЫВОДЫ

1. Распространённость тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности составила 61,4%, из них множественные тромбофилии регистрировались значительно чаще единичных (36,8% и 24,6% соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ). В группе сравнения тромбофилии выявлялись достоверно реже (10,9%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ), доля множественных и единичных вариантов существенно не отличалась (6,5% и 4,4% соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ ). В контроле тромбофилии отсутствовали. Высокая распространённость тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности подтверждает их важную роль в патогенезе данной патологии.

2. У пациенток с привычной потерей беременности в структуре диагностированных тромбофилий первое место заняли «некритериальные» тромбофилии – мутация ИАП SERPINE 1 (35,0%) и гиперактивация ф. Виллебранда (26,3%), что указывает на их роль в патогенезе невынашивания. Второе место в структуре занял АФС (19,3%), третье – разделили между собой дефицит АТ III, РС и (или) PS и гипергомоцистеинемия (по 15,8% каждая), достоверно реже остальных встречались мутации FV Leiden G1691A (5,3%) и FII G20210A (1,8%). В составе множественных выявлялись практически все тромбофилии. Такие из них, как гиперактивация ф. Виллебранда (>150%), дефицит протеинов С и S, а также мутации генов FV Leiden G1691A и F II G20210A всегда сочетались с другими вариантами тромбофилий.

3. Существенная роль в патогенезе привычной потери беременности у пациенток с тромбофилией принадлежит изменениям гемостаза в предполагаемый период имплантации эмбриона (на 19–21 день овуляторного менструального цикла) – достоверное увеличение индуцированной активности тромбоцитов, концентрации D-димеров, снижение показателей АЧТВ и ПВ, в сравнении с контролем, а также достоверное повышение активности ф.

Виллебранда при увеличении числа сочетаний различных вариантов тромбофилий. Выявленные изменения гемостаза указывают на высокий риск тромбозов в сосудах микроциркуляторного русла, и не исключают возможность нарушения процессов имплантации эмбриона и дальнейшего развития плаценты.

4. Результаты гистологического и морфометрического исследования выявили негативное влияние тромбофилий на процесс эмбриогенеза – достоверное сокращение площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации, по сравнению с контролем. Для основной группы был характерен однорядный гипопластического вида трофобласт и единичные гипопластического вида сосуда со спавшимся просветом, динамика гистологической картины в 6 и 10 недель гестации отсутствовала, имелась обратная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между площадью сосудов ворсин хориона и количеством диагностированных тромбофилий ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ).

5. Сопоставление результатов распределения паттернов вероятного наличия тромбофилий с результатами их лабораторной диагностики, а также результаты корреляционного анализа, позволили определить 10 основных маркеров наличия тромбофилий. В их число вошли особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов, которые составили анкету-опросник для скрининга тромбофилий, где каждый из маркеров оценивается равнозначно – величиной 1 балл. Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволяет в 2,6 раза (на 53,4%,  $p_{\chi^2}<0,05$ ) повысить эффективность лабораторной диагностики врождённых и приобретённых тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности. Показатель прироста лабораторного выявления тромбофилий составляет 160% ( $p_{\chi^2}<0,01$ ).

6. Практическое использование разработанного метода скрининга тромбофилий позволяет осуществлять дифференцированный подход к прегравидарной коррекции гемостаза в цикле планируемого зачатия и в динамике гестации, что дает возможность достоверно сократить число спонтанных репродуктивных потерь на 92,6% у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с привычной потерей беременности целесообразно проводить скрининг возможного наличия тромбофилий для формирования группы риска и повышения эффективности лабораторной диагностики врождённых и приобретённых тромбофилий в 2,6 раза (на 53,4%,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

2. Предварительный скрининг тромбофилий проводят до их лабораторной диагностики на этапе планирования беременности. Метод включает выявление и суммарную оценку 10 маркеров вероятного наличия тромбофилий по данным анкеты-опросника, где каждый из маркеров оценивается величиной 1 балл:

- потеря двух и более беременностей в анамнезе;
- отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными;
- клинически значимые тромбозы в анамнезе;
- наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ишемической болезни сердца у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- наличие в семейном анамнезе тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста плода в анамнезе;
- тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия;
- клинические проявления, указывающие на возможное наличие тромбофилий со стороны центральной нервной системы или гастроинтестинальные проявления;
- мигрени и венозные осложнения при приёме оральных контрацептивов;
- болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников.

При сумме баллов предварительного скрининга 3 и более, вероятность наличия тромбофилии составляет более 40%.

3. Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволяет сформировать группу риска для лабораторной диагностики тромбофилий. Лабораторная диагностика тромбофилий проводится в группе риска.

4. Для сокращения спонтанных репродуктивных потерь у пациенток с привычной потерей беременности и лабораторно подтвержденной тромбофилией необходимо проводить дифференцированную комплексную прегравидарную коррекцию гемостаза в цикле планируемого зачатия, а также в динамике гестации, под контролем показателей гемостазиограммы.

5. Патогенетически обоснованная подготовка к зачатию может включать, при наличии показаний, НМГ, АТ III, фолиевую кислоту, дипиридамол, ацетилсалициловую кислоту и диету богатую витамином К. Основными принципами коррекции гемостаза являются: 1) превентивная коррекция нарушений гемостаза в динамике менструального цикла, в котором планируется зачатие; 2) использование монотерапии или комплекса препаратов, в зависимости от варианта тромбофилии, сочетания различных вариантов тромбофилий, а также лабораторных данных; 3) продолжение превентивной коррекции в динамике беременности до родоразрешения, а также её корректировка под контролем лабораторных показателей гемостазиограммы.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АСЛ-О – антистрептолизин-О

АТ III – антитромбин III

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВПР – врождённые пороки развития

ЗВУР – задержка внутриутробного роста

ИАП – ингибитор активатора плазминогена

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИЦН – истмикоцервикальная недостаточность

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина

ПО – протромбиновое отношение

ПТВ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ф. Виллебранда – фактора Виллебранда

ЦНС – центральная нервная система

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

F – фактор

MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза

MTR – метионинсинтаза

MTRR – метионин-синтаза-редуктазы

PC – протеин C

PS – протеин S

RF – ревматоидный фактор

Tr – тромбоциты

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э. К. Микробиота женщины и исходы беременности / Э. К. Айламазян, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65 – № 4. – С. 6-14.
2. Айламазян, Э. К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты) / Э. К. Айламазян, В. О. Полякова, И. М. Кветной. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2012. – 176 с.
3. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
4. Алексеева, М. С. Современные подходы к ведению женщин с синдромом привычной потери беременности в условиях женской консультации: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Алексеева Мария Степановна. – М., 2010. – 127 с.
5. Андреева, М. Д. Частота и спектр генетической тромбофилии, антифосфолипидных антител и гипергомоцистеинемии у пациенток с неразвивающейся беременностью / М. Д. Андреева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 457-460.
6. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / М.С. Зайнулина, Д.Р. Еремеева, М.И. Кривонос [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С. 39-44.
7. Асриянц, М. А. Эхографическая оценка васкуляризации хориона у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре методом трехмерной

- реконструкции / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева, В. Г. Щербина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 6. – С. 19-25.
8. Бадалова, О. А. Предлежание плаценты и тромбофилии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ольга Ашхановна Бадалова. – М., 2013. – 122 с.
9. Баймурадова, С. М. Невынашивание беременности и «критериальная» тромбофилия. Современный взгляд на проблему / С. М. Баймурадова, Е. В. Слуханчук // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 94-102.
10. Батрак, Н. В. Факторы риска привычного невынашивания беременности / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21. – № 4. – С. 37-41.
11. Беременность высокого риска / Под ред. А. Д. Макацария, Ф. А. Речвенака, В. О. Бицадзе. – М.: Медицинское информационное агентство, 2015. – 920 с.
12. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы тромбофилии у пациенток с тромботическим и акушерским отягощённым анамнезом / А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3 (67). – С. 269-270.
13. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2017. — 795 с.
14. Блинецкая, С. Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Блинецкая Софья Леонидовна. – М., 2009. – 145 с.
15. Васильев, С.А. Роль наследственности в развитии тромбоза / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 3-14.

16. Волкова, С. А. Основы клинической гематологии / С. А. Волкова, Н. Н. Боровков. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 400 с.
17. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения / О. В. Бицадзе, С. В. Акиньшина, А. Д. Макацария, М. Д. Андреева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – № 1. – С. 49-59.
18. Демина, Т. Н. Прегравидарная подготовка пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и аутоиммунной формой тромбофилии / Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21. – № 2. – С. 5-11.
19. Джобава, Э. М. Беременность высокого риска по развитию акушерской патологии – система гемостаза и функция эндотелия. Системный подход к диагностике и терапии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Джобава Элисо Мурмановна. – М., 2014. – 330 с.
20. Зайнулина, М.С. Подходы к антикоагулянтной терапии при планировании и ведении беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом / М.С. Зайнулина, М.И. Кривонос // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3 (67). – С. 166-167.
21. Зайнулина, М.С. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложнённого течения беременности? / М.С. Зайнулина, Д.Р. Бикмуллина, Е.А. Корнюшина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59. – № 1. – С. 18-30.
22. Зарудская, О. М. Изучение клинического значения наследственных тромбофилий при хронической плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода : дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 / Зарудская Оксана Мирославовна. – Белгород, 2013. – 143 с.
23. Зефирова, Т. П. Влияние нарушений реологических свойств крови матери на внутриутробное развитие плода / Т. П. Зефирова, И. Х. Сабилов, М.Е.

- Железова // Эффективная фармакотерапия. Вып. 14. Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1-2. – С. 22-27.
24. Зубовская, Е. Т. Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования: практическое пособие / Е. Т. Зубовская, С. Г. Светлицкая. – Минск: БГУФК, 2009. – 287 с.
25. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2) / Г. М. Савельева, В. А. Аксененко, М. Д. Андреева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 8. – С. 111-121.
26. Капанадзе, Д. Л. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери плода в анамнезе : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Капанадзе Дареджан Левановна. – М., 2015. – 116 с.
27. Капанадзе, Д. Л. Роль генетической тромбофилии в развитии тромбозэмболических и акушерских осложнений / Д. Л. Капанадзе, Т. А. Диаконидзе, В. Б. Зубенко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. 68-71.
28. Кирющенко, П. А. Тромбофилии в акушерстве: правда и вымысел / П. А. Кирющенко // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – № 4 (33). – С. 41-47.
29. Комплексная терапия имплантационных нарушений у пациенток с привычным невынашиванием и неудачами ЭКО при гипоплазии эндометрия / Н. А. Илизарова, С. И. Сафиуллина, В. Л. Сабирова, Д. И. Файзуллина, Т. А. Вуймо // Тезисы XI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (08–11.09.2018 г., Сочи). – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2018. – С. 41-42.
30. Кривонос, М.И. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и носительством антифосфолипидных антител / М.И. Кривонос, М.С. Зайнулина, Е.А.

- Корнюшина [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 11-19.
31. Макаренко, Е. В. Антифосфолипидный синдром / Е. В. Макаренко // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2017. – № 4 (54). – С. 4-11.
32. Макацария, А. Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. / А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева, О. В. Бицадзе // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2016. – № 6. – С. 37-51.
33. Машкова, Т. Я. Тромбофилия и неудачи ЭКО / Т. Я. Машкова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – № 3. – С. 17-21.
34. Момот, А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. – 2015. – № 2(1). – С. 36-48.
35. Момот, А. П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Л. П. Цывкина // *Медицинский алфавит*. – 2013. – Т. 1. – № 3. – С. 20-23.
36. Озолиня, Л. А. Тромбофилия в акушерстве и гинекологии (обзор литературы) / Л. А. Озолиня, И. А. Лапина, А. О. Нестерова // *Вестник российского государственного медицинского университета*. – 2014. – № 4. – С. 80-85.
37. Оценка внутриутробного состояния плода, диагностика антенатальной и интранатальной гипоксии: методические рекомендации для врачей / О. Н. Харкевич, А. И. Мирон, Т. В. Ташина, Г. И. Якубовский. – Рязань: РИО РязГМУ, 2016. – 49 с.
38. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации) / А. П. Момот, М. Г. Николаева, Г. В. Сердюк [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2018. – Т. 18. – № 3-2. – С. 2-37.
39. Пат. 2429478 Российская Федерация, МПК51 G 01 N 33/49. Способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией / Путилова Н. В., Башмакова Н. В., Мазуров А. Д.; заявитель и

патентообладатель ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – № 2010129723/15; заявл. 15.07.2010 ; опубл. 20.09.2011. Бюл. № 26. – 3 с.

40. Перинатальные потери на территории Московской области / О. Ф. Серова, Л. В. Седая, Н. В. Шутикова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2017. – № 2 (22). – С. 26-30.
41. Перинатальные потери по данным патоморфологических исследований / Б. Т. Тусупкалиев, А. К. Жумалина, Б. А. Жекеева, А. Б. Тусупкалиев, Л. В. Волошина // Сборник материалов ЗКГМУ Республиканской научно-практич. конф. с международным участием, посвящ. 70-летнему юбилею д.м.н., профессора Б.К. Дженалаева. – 2018. – С. 15-18.
42. Пестрикова, Т. Ю. Перинатальные потери. Резервы снижения / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, Т. М. Бутко. – М.: Литтерра, 2008. – 199 с.
43. Пилипенко, М. А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбриональных потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Пилипенко Мария Александровна. – Омск, 2009. – 135 с.
44. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ю. Н. Жолобов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 23-33.
45. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960).
46. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии : клинические рекомендации / Г. Т. Сухих, О. С. Филиппов, Т.

- Е. Белокриницкая [и др.]. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2014. – 32 с.
47. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоэмболии): руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова [и др.]. – М.: «Триада-Х», 2008. – 152 с.
48. Радзинский, В. Е. Невынашивание беременности. Что в перспективе? / В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева, А. С. Оленев // Репродуктивная медицина. – 2014. – № 3-4 (20). – С. 8-10.
49. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
50. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии: 3-е издание / Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1136 с.
51. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: Мед. информ. Агентство, 2014. – 534 с.
52. Скворцова, М. Ю. Современное состояние проблемы привычной потери беременности: дискуссионные вопросы причин и факторов риска, тактика периконцепционного ведения / М. Ю. Скворцова, С. Г. Прилуцкая // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 59-65.
53. Соколов, Д. И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д. И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 3. – С. 129-133.
54. Стрижаков, А. Н. Потеря беременности / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко. – М.: МИА, 2007. – 223 с.
55. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Национальные рекомендации / Р.И. Стрюк, Ю.А. Бунин,

- В.М. Гурьева, О.Б. Иртюга // Российский кардиологический журнал. – 2018 – № 3 (155). – С. 91-134.
56. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева, Н. А. Макацария, Е. В. Яшенина // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – С. 22-29.
57. Харкевич, О. Н. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями / О. Н. Харкевич, И. В. Курлович, Т. В. Бекасова. – Минск, МЗ РБ: РУП «Издательский центр БГУ», 2008. – 17 с.
58. Харкевич, О. Н. Современные методы прегравидарной подготовки, тактики ведения беременности и родоразрешения у женщин с антифосфолипидным синдромом / О. Н. Харкевич, Е. А. Латникова // Сб. науч. трудов Международной научно-практической конференции «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности». – Минск, 2010. – С. 141-151.
59. Хизроева, Д. Х. Патогенез и профилактика разнообразных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома в акушерской практике : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.01 / Хизроева Джамиля Хизриевна. – М., 2014. – 322 с.
60. Хизроева, Д. Х. Противотромботическая профилактика у женщины с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом. Клиническое наблюдение / Д. Х. Хизроева // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 34-37.
61. Цыбиков, Н. Н. Влияние гипергомоцистеинемии на систему гемостаза / Н. Н. Цыбиков, Н. М. Цыбикова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 4. – С. 9-13.
62. Шайкова, Д. А. Роль гипергомоцистеинемии в развитии осложнений второй половины беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Шайкова Дина Александровна. – М., 2008. – 117 с.

63. Этиологические факторы привычного невынашивания беременности / А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова, А. М. Бегизова, Е. В. Полухова, М. Е. Иолкина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 59-63.
64. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia / L. Skeith, M. Carrier, R. Kaaja [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – P. 1650-1655.
65. Akyol, O. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders / O. Akyol, S. Akyol, C. H. Chen // *Clinica Chimica Acta*. – December 2016. – Vol. 463. – P. 109-118.
66. 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 [et al.] // *Trials*. – 2015. – Vol. 16. – P. 208.
67. 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 [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384 (9955). – P. 1673-1683.
68. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation / S. Quenby, S. Mountfield, J. E. Cartwright [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2005. – Vol. 83. – P. 691-698.65
69. Antiplatelet effect of AMP-activated protein kinase activator and its potentiation by the phosphodiesterase inhibitor dipyridamole / Y. Liu, S.J. Oh, K.H. Chang, Y. G. Kim, M. Y. Lee // *Biochem. Pharmacol*. – 2013. – Vol. 86, № 7. – P. 914-925.
70. 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.

71. 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. – Vol. 7. – P. CD004734.
72. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage / S. P. Kaandorp, M. Goddijn, J. A. van der Post [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1586-1596.
73. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis / L. Opatrny, M. David, S. R. Kahn, I. Shrier, E. Rey // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33 (11). – P. 2214-2221.
74. Asthana, S. Obstetric outcome in pregnancy with thrombophilia: a comparative study of two different thromboprophylaxis regimes / S. Asthana, B. Sodhi, S. Kumar // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* – 2017. – Vol. 6(9). – P. 3882-3886.
75. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation / B. R. Rogers, V. Momirova, D. Dizon-Townson [et al.] // *Pediatric and Developmental Pathology.* – 2010. – Vol. 13, № 5. – P. 341-347.
76. Beeksma, F. A. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia / F. A. Beeksma, J. Erwich, T. Y. Khong // *Pathology.* – 2012. – Vol. 44 (1). – P. 24-28.
77. Benirschke, K. *Pathology of the Human Placenta* / K. Benirschke, G. J. Burton, R. N. Baergen. – 6-th ed. – New York, 2012. – 908 p.
78. Biron-Andreani, C. 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. 95. – P. 14-18.

79. Branch, D. Practical Work-up and Management of Recurrent Pregnancy Loss for the Front-Line Clinician / D. Branch, R. M. Silver // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 59, Issue 3. – P. 535-538.
80. Brenner, B. Clinical management of thrombophilia – related placental vascular complications / B. Brenner // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 4003-4009.
81. Carbone, J. F. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. / J. F. Carbone, R. Rampersad // *J. Clin. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 747-760.
82. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases / C. Hui, M. Lili, C. Libin [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 285 (5). – P. 1231.
83. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? / P. Balakumar, Y. H. Nyo, R. Renushia [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2014. – Vol. 87. – P. 144-150.
84. De Jong, P. G. Antithrombotic therapy for pregnancy loss / P. G. De Jong, M. Goddijn, S. Middeldorp // *Hum. Reprod. Update*. – 2013. – Vol. 19. – P. 656-673.
85. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion / American Society for Reproductive Medicine (ASRM) // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99 (1). – P. 63.
86. Di Nisio, M. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome / M. Di Nisio, L. Peters, S. Middeldorp // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Vol. 2. – P. CD004734.
87. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity / M. Ciacciarelli, C. Zerbinati, F. Violi, L. Iuliano // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15. – № 9. – P. 822-829.
88. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion / American Society for Reproductive Medicine (ASRM) // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 1103-1111.

89. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a 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.
90. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage / E. Jauniaux, R. G. Farquharson, O. B. Christiansen, N. Exalto // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 2216-2222.
91. Factor V. Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis / F. M. Van Dunne, C. J. Doggen, M. Heemskerk, F. R. Rosendaal, F. M. Helmerhorst // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 802-806.
92. Faye-Petersen, O. M. *Handbook of Placental Pathology: 2nd ed.* / O. M. Faye-Petersen, D. S. Heller, V. V. Joshi – London : Taylor & Francis, 2006. – 343 pp.
93. Fetal placental thrombosis and neonatal implications / P. Wintermark, T. Boyd, M. M. Parast [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 27 (3). – P. 251-256.
94. Fetal thrombotic vasculopathy is associated with thromboembolic events and adverse perinatal outcome but not with neurologic complications: a retrospective cohort study of 54 cases with a 3-year follow-up of children / L. Lepais, L. Gaillot-Durand, F. Boutitie [et al.] // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35 (8). – P. 611-617.
95. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells / R. Sood, S. Kalloway, A. E. Mast, C. J. Hillard, H. Weiler. // *Blood.* – 2006. – Vol. 107 (8). – P. 3173-3180.
96. Gao, H. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update / H. Gao, F. B. Tao // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 135 (2). – P. 339-346.
97. Garrido-Gimenez C. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management / C. Garrido-Gimenez, J. Alijotas-Reig // *Postgrad. Med. J.* – 2015. – Vol. 91(1073). – P. 151-162.

98. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *Lancet. Global Health.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 323-333.
99. Gogia, N. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions / N. Gogia, G. A. Machin // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2008. – Vol. 11 (6). – P. 424-429.
100. Grand, B. E. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia / B. E. Grand, L. S. Voto // *Textbook of Perinatal Medicine: third edition* / Editors A. Kurjak, F. A. Chervenak. – New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2015. – P. 1738-1743.
101. Greer, I. A. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy / I. A. Greer, C. Nelson-Piercy // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 401-407.
102. Gross abnormalities of the umbilical cord: related placental histology and clinical significance / P. Tantbirojn, A. Saleemuddin, K. Sirois [et al.] // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30 (12). – P. 1083-1088.
103. Gross patterns of umbilical cord coiling: correlations with placental histology and stillbirth / L. M. Ernst, L. Minturn, M. H. Huang, E. Curry, E. J. Su // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34 (7). – P. 583-588.
104. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S. M. Bates, S. Middeldorp, M. Rodger, A. H. James, I. Greer // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 41 (1). – P. 92-128.
105. Heit, J. A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management / J. A. Heit // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2007. – Vol. 1. – P. 127-135.
106. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure / P. Bose, S. Black, M. Kadyrov [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – P. 23-30.

107. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications. – a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial / I. Martinelli, P. Ruggenti, I. Cetin [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 119 (14). – P. 3269-3275.
108. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications / M. Lund, H.S. Nielsen, T.V. Hviid [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25 (12). – P. 2978-2984.
109. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: screening and management / M. J. Paidas, D. W. Ku, J. Langhoff-Roos, Y. S. Arkel // *Semin Perinatol.* – 2005. – Vol. 29. – P. 150-163.
110. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 197 / American College of O, Gynecologists Women's Health Care P // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132 (1). – P. 249–251.
111. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi, [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006 – Vol. 4(2). – P. 295-306.
112. Intestinal atresia occurring in association with placental fetal thrombotic vasculopathy: a case report with literature review / D. W. Lian, J. C. Lam, A. C. Aung, F. X. Li, K. T. Change // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 28-31.
113. Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications? / E. Hoffmann, E. Hedlund, T. Perin, J. Lyndrup // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 286. – P. 585-589.
114. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study / M. A. Rodger, M. C. Walker, G. N. Smith [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 12. – P. 469-478.
115. Jaslow, C. R. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses / C. R. Jaslow, J. L. Carney, W. H. Kutteh // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 234-243.

116. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology / G. S. Firestein, S. E. Gabriel, I. B. McInnes, J. R. O'Dell. – 10 edition. – Elsevier Health Sciences, 2013. – 2443 p.
117. Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies / R. Rai, M. Backos, S. Elgaddal [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 442-445.
118. Lockwood, C. J. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm / C. J. Lockwood // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – P. 333-341.
119. Low molecular weight heparin (LMWH) for treatment of recurrent miscarriage negatively tested for antiphospholipid antibodies: a randomized controlled trial [abstract] / S. A. Salman, O. M. Shaaban, K. M. Zahran, M. M. Fathalla, M. A. Anan // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98 (3). – P. S191.
120. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial / C. A. Laskin, K. A. Spitzer, C. A. Clark [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 279-287.
121. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT / J. I. De Vries, M. G. van Pampus, W. M. Hague, P. D. Bezemer, J. H. Joosten // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10. – P. 64-72.
122. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme / E. Schleussner, G. Kamin, G. Seliger [et al.] // *Ann Intern. Med.* – 2015. – Vol. 162 (9). – P. 601-609.
123. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials / A. L. Areia, E. Fonseca, M. Areia, P. Moura // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2016. – Vol. 293 (1). – P. 81-88.

124. 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 [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 3695-3699.
125. Marsden, L. Fetal Thrombotic Vasculopathy / L. Marsden, J. Comstock // *Journal of Fetal Medicine*. – 2015. – Vol. 2, №. 3. – P. 121-125.
126. Maternal Thrombophilia and Recurrent Miscarriage - Is There Evidence That Heparin is Indicated as Prophylaxis against Recurrence? / A. L. Stefanski, C. Specker, R. Fischer-Betz [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – Vol. 78(3). – P.274-282.
127. Middeldorp, S. Low-molecular-weight heparins have no place in recurrent miscarriage: debate for the motion / S. Middeldorp // *J. Thromb. Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. 105-109.
128. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism / M. E. D'Alton, A. M. Friedman, R. M. Smiley [et al.] // *Journal of Midwifery & Women's Health*. – 2016. – Vol. 61 (5). – P. 649-657.
129. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis –thrombophilic status of the mothers and the infants / G. Demirel, I. H. Celik, S. Zergeroglu, O. Erdeve, U. Dilmen // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol. 25, №. 11. – P. 2225-2229.
130. New insights into mechanisms behind miscarriage / E. C. Larsen, O. B. Christiansen, A. M. Kolte, N. Macklon // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 154.
131. Nicolaidis, K. H. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / K. H. Nicolaidis // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377 (24). – P. 2400.
132. Norrie, G. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units // G. Norrie, R. G. Farquharson, M. Greaves // *Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 144 (2). – P. 241-244.

133. Obstetric and perinatal complications in placentas with fetal thrombotic vasculopathy / A. Saleemuddin, P. Tantbirojn, K. Sirois [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2010. – Vol. 13 (6). – P. 459-464.
134. Obstetric outcome with low molecular weight heparin therapy during pregnancy / J. Donnelly, J. Byrne, K. Murphy, F. McAuliffe // *Ir. Med. J.* – 2012. – Vol. 115 (1). – P. 27-29.
135. Oral anticoagulation with rivaroxaban during pregnancy: a case report / O. Königsbrügge, M. Langer, M. Hayde, C. Ay, I. Pabinger // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2014. – Vol. 6. – P.1323-1331.
136. Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. Review / H. R. Nejabati, Z. Latifi, T. Ghasemnejad, A. Fattahi, M. Nouri // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33 (9). – P. 668-674.
137. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients / N. J. Sebire, M. Backos, S. El Gaddal [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 258-263.
138. Practice Bulletin № 132: Antiphospholipid syndrome / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120 (6). – P. 1514-1521.
139. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. / S. Jivraj, M. Makris, S. Saravelos, T. C. Li // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 116. – P. 995-998.
140. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis [Electronic resource] / F. N. Croles, K. Nasserinejad, J. J. Duvekot [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 359. – doi: 10.1136/bmj.j4452.
141. Prevention of adverse pregnancy outcomes with low-dose ASA in early pregnancy: new perspectives for future randomized trials / E. Bujold, S. Tapp, F. Audibert, E. Ferreira // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2011. – Vol. 33. – P. 480-483.

142. Rai, R. Recurrent miscarriage / R. Rai, L. Regan // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368 (9535). – P. 601-611.
143. Raspollini, M. R. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations / M. R. Raspollini, E. Oliva, D. J. Roberts // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2007. – Vol. 20, № 2. – P. 113-123.
144. Redline, R. W. Placenta and gestational trophoblastic disease / R. W. Redline // *Essentials of anatomic pathology: fourth edition* / Editors L. Cheng, D. G. Bostwick. – New York Dordrecht London: Springer Cham Heidelberg, 2016. – P. 1589-1610.
145. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium / C. Nelson-Piercy, P. MacCallum, L. Mackillop [et al.] // *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists : Green-top Guideline No. 37a*. – April 2015. – 40 pp.
146. Regan, L. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Firsttrimester and Second-trimester Miscarriage / L. Regan, M. Backos, R. Rai // *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists : Green-top Guideline No. 17*. – April 2011. – 18 pp.
147. Roberts, D. J. Placental pathology, a survival guide / D. J. Roberts // *Arch Pathol Lab Med*. – 2008. – Vol.132 (4). – P. 641.
148. Safety and effectiveness of tinzaparin sodium in the management of recurrent pregnancy loss / S. Dendrinou, I. Kalogirou, E. Makrakis [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. – 2007. – Vol. 34 (3). – P. 143-145.
149. Schulman, S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis // *J. Thromb. Haemost*. – 2005. – Vol. 3 (4). – P. 692-694.
150. 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. – P. 671-679.
151. Sills, A. Pathologic examination of the placenta: recommended versus observed practice in a university hospital / A. Sills, C. Steigman, S. T. Ounpraseuth // *J. Womens Health.* – 2013. – Vol. 5. – P. 309-312.
152. 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 [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115 (21). – 4162-4167.
153. Staun-Ram, E. Human trophoblast function during the implantation process / E. Staun-Ram, E. Shalev // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 56.
154. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group / A. M. Kolte, L. A. Bernardi, O. B. Christiansen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30 (3). – P. 495-498.
155. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis / K. Abou-Nassar, M. Carrier, T. Ramsay, M. A. Rodger // *Thromb. Res.* – 2011. – Vol. 128 (1). – P. 77-85.
156. 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 [et al.] // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7 (6). – P. e1000292.
157. The relationship of factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus / D. Dizon-Townson, C. Miller, B. Sibai [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106. – P. 517-524.
158. Thrombophilia and Pregnancy Complications / L. E. Simcox, L. Ormsher, C. Tower, A. Greer // *Int J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16(12). – P. 28418-28428.
159. Thrombophilia and the obstetric patient. / J. Cleary-Goldman, B. Bettes, J. N. Robinson, J. Schulkin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 110 (3). – P. 669-674.

160. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage / G. Sarig, J. Younis, R. Hoffman [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77. – P. 342-376.
161. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis / E. Rey, S. R. Kahn, M. David, I. Shrier // *Lancet.* – 2003. – Vol 361. – P. 901-908.
162. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial / J. Visser, V. M. Ulander, F. M. Helmerhorst [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 105. – P. 295-301.
163. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review / L. Robertson, O. Wu, P. Langhorne [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 132. – P. 171-196.
164. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. – antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / L.A. Linkins, A.L. Dans, L.K. Moores [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 141. – P. 495-530.
165. Velicky, Ph. Function and control of human invasive trophoblast subtypes: Intrinsic vs. maternal control / Ph. Velicky, M. Knöfler, J. Pollheimer // *Cell. Adh. Migr.* – 2016. – Vol. 10 (1-2). – P. 154-162.
166. Venous Thromboembolism Prophylaxis During Antepartum Admissions and Postpartum Readmissions / A. H. Mardy, Z. Siddiq, C. V. Ananth [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2017. – Vol. 130, Issue 2. – P. 270-278.
167. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology / A. Stepanian, M. Cohen-Moatti, T. Sanglier [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2011. – Vol. 31(7). – P. 1703-1709.
168. Williams Obstetrics / F. G. Cunningham, K. J. Leveno, S. L. Bloom [et al.]. – McGraw-Hill Education / Medical; 25 edition, 2018. – 1344 p.