

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

На правах рукописи



Ахмедова Сабият Магомедгаджиевна

**Интегральная оценка эффективности прегравидарной коррекции
нарушений гемостаза у пациенток с тромбофилией и осложненным течением
беременности**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гаспарян Сусанна Арташесовна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. От физиологической адаптации к тромботическому риску: особенности гемостаза в периоде гестации	13
1.2. Дефицит протеинов С и S: роль в развитии осложнений во время беременности	15
1.3. Обоснование использования гепаринопрофилактики при риске тромбозов беременных	24
1.4. Глобальный тест тромбодинамики в оценке нарушений гемостаза и антикоагулянтной терапии	29
1.5. Количественный фазовый имиджинг – инновационная технологическая платформа трансляционной медицины.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	43
2.1. Методы инструментально-лабораторного обследования	47
2.2. Дополнительные методы исследования.....	51
2.3. Методы лечения	56
2.4. Методы статистической обработки данных	57
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ	59
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛАЗМЕННОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ПРОТЕИНОВ С И S	76
4.1. Исследование состояния гемостаза у беременных с физиологической беременностью и дефицитом протеинов С и S рутинными методами.....	76
4.2. Исследование состояния гемостаза у беременных с физиологической беременностью и дефицитом протеинов С и S с использованием глобального теста тромбодинамики	80

4.3. Исследование тромбоцитарного гемостаза у беременных с физиологической беременностью и дефицитом протеинов С и S с использованием технологии количественной фазовой визуализации (QPI)	84
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ПРОТЕИНОВ С И S В РАЗНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ	91
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема венозных тромбозов остро стоит перед акушерами, в связи с угрозой развития осложнений для беременной, связанных с нарушением кровообращения плаценты и ухудшением условий внутриутробного развития плода [10, 11, 33, 95, 211, 230, 231]. Кроме того, во время беременности и после родов венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) остаются одной из распространенных причин материнской смертности [78, 83, 232].

Считается, что в процессе гестации появление тромботических осложнений диагностируется в 5-6 раз чаще, чем у женщин вне беременности [76, 88, 176]. Как правило, более чем у 50% беременных причиной тромбоэмболических осложнений является та или иная форма тромбофилии. В научной литературе приводятся данные о высоком проценте генетически обусловленных и/или приобретенных тромбофилий [26, 45, 99, 116, 164, 233].

Многочисленными исследованиями доказана связь тромбофилий с развитием плацентарных нарушений (ПН), различной степенью задержки роста (ЗРП) или внутриутробной гибелью плода, а также прогрессированием других патологических состояний [20, 51, 53, 73, 99, 122, 174, 215, 222].

Степень разработанности темы исследования

Полученные ранее отечественными и зарубежными исследователями результаты требуют пересмотра и детального изучения различных аспектов патогенеза тромботических осложнений беременных, важную роль в развитии которых играют генетические и приобретенные тромбофилии [60, 64, 99, 122, 144, 166, 193].

В соответствии с полученными новыми научными данными, особое внимание приковано к совершенствованию тактики прегравидарной подготовки и лечения беременных с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом (острые сердечно-сосудистые и мозговые события и случаи ВТЭО до 50 лет) с использованием антикоагулянтных препаратов, в частности, нефракционированных (НФГ) и низкомолекулярных (НМГ) гепаринов [4, 29, 58, 91, 98, 119, 139, 195].

В качестве более эффективной терапии рассматривают применение НМГ, поскольку препараты обладают не только антикоагулянтными свойствами, но также способны оказывать положительное влияние на имплантацию плодного яйца в эндометрий, проявлять цитопротективные эффекты на клетки трофобласта, повышая активность процессов пролиферации, дифференцировки и секреции хорионического гонадотропина [1, 61, 85, 87, 93, 120, 152, 196, 216].

Важным аспектом в развитии этого направления является поиск информативных методов мониторинга состояния гемостаза беременных, как в условиях выявления тромбофилий, так и при физиологически протекающей беременности [98, 135, 166, 240]. Данные литературы неоднозначны относительно диагностических и прогностических возможностей современных лабораторных исследований при их сопоставлении с анамнезом и клиникой, особенно на этапе прегравидарной подготовки [21, 24, 26, 30, 41, 77, 100, 106, 124].

Интересным предложением исследователей является интегральный тест оценки гемостаза, разработанный российскими учеными, - тромбодинамика. В научной литературе пока имеются лишь единичные работы об использовании этого метода, который представляет значительную перспективу в качестве инструмента для выявления гиперкоагуляции и оценки риска тромбообразования. Однако необходимы дополнительные клинические исследования для установления надежной взаимосвязи между показателями анализов и рисками тромбоза [23, 124, 159, 173].

Внедрение в практику акушеров-гинекологов новых диагностических технологий предоставляет возможность решать насущные проблемы с учетом

новых знаний, позволяющих повысить качество диагностики и эффективность профилактических и лечебных стратегий.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Совершенствование методов диагностики и оценки эффективности прегравидарной коррекции нарушений гемостаза у пациенток с дефицитом протеинов С и S и осложненным течением беременности на основе использования интегрального теста пространственной тромбодинамики и количественной визуализации тромбоцитов.

Задачи исследования:

1. Изучить анамнестические данные, особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с дефицитом протеинов С и S.
2. Изучить влияние прегравидарной подготовки на течение беременности и динамику показателей гемостаза у женщин с дефицитом протеинов С и S.
3. Оценить диагностическую значимость показателей теста тромбодинамики и морфоденситометрических параметров тромбоцитов в сравнении с рутинными методами исследования гемостаза у женщин с дефицитом протеинов С и S в различные сроки беременности.
4. Провести корреляционный анализ между показателями традиционных и интегральных методов исследования гемостаза у женщин с дефицитом протеинов С и S, обосновать целесообразность комплексного подхода к персонифицированной оценке нарушений гемостаза беременных с дефицитом протеинов С и S в различные сроки гестации.

Научная новизна

На основе анализа соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности и перинатальных исходов дано обоснование основных этиопатогенетических триггеров осложненного течения беременности у повторнобеременных с дефицитом протеинов С и S.

В диссертационном исследовании показано, что соблюдение женщинами с тромбофилией принципов рекомендуемой прегравидарной подготовки создает оптимальные условия для вступления в беременность на фоне эффективной коррекции нарушений гемостаза.

Получены новые данные по комплексной персонифицированной оценке коагуляционно-тромбоцитарного гемостаза у беременных с дефицитом протеинов С и S методами пространственной Тромбодинамики и QPI тромбоцитов в различные сроки гестации. Доказано наличие прямых и обратных корреляций умеренной силы между традиционными показателями коагуляционно-тромбоцитарного гемостаза, пространственной Тромбодинамики и морфоденситометрическими параметрами тромбоцитов. Определены референсные значения показателей в разные сроки гестации для женщин с нормальной беременностью и дефицитом протеинов С и S.

Эти результаты способствуют реализации комплексного подхода к прегравидарной подготовке в цикле планируемого зачатия и эффективной коррекции нарушений гемостаза в динамике беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Детальный антропометрический, соматический, акушерско-гинекологический анамнез с оценкой особенностей течения беременности у пациенток с тромбофилией позволяет выявить наиболее значимые медико – социальные факторы риска и создает основу для реализации предиктивно-

персонализированного подхода к оказанию медицинской помощи, направленной на сокращение репродуктивных потерь.

На основе результатов рутинных гемостазиологических тестов, импедансной агрегатометрии, пространственной тромбодинамики и количественного фазового имиджинга предложены конкретные критерии эффективности прегравидарной подготовки пациенток с тромбофилией, направленной на коррекцию коагулопатических нарушений и профилактику гестационных осложнений.

Проведённое исследование расширяет теоретические представления о функционировании отдельных звеньев системы гемостаза при физиологической беременности и тромбофилиях высокого риска на разных сроках гестации.

Апробирована возможность и показана эффективность комплексного использования показателей интегрального теста пространственной Тромбодинамики и количественного фазового имиджинга при оценке коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, что позволяет оптимизировать проведение профилактических и лечебных мероприятий, а также своевременно корректировать протоколы антикоагулянтной терапии, проводимой как на прегравидарном этапе, так и в разные сроки беременности у пациенток с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом и дефицитом протеинов С и S.

Методология и методы исследования

Проспективное нерандомизированное продольное когортное контролируемое исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, в ГБУЗ СК «Ставропольском краевом клиническом перинатальном центре», ГБУЗ СК «Ставропольском краевом клиническом перинатальном центре №1», в Сети

медицинских центров «СМ-Клиника» и в лаборатории биомедицинских методов исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2020 по 2023 годы. В диссертационной работе обобщены результаты обследования 90 женщин, включая 20 небеременных; 30 - с нормальным течением беременности и 40 беременных с дефицитом протеинов С и S и отягощенным акушерским и наследственным анамнезом. В работе использовали клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Исследование было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, протокол №97 от 15.04. 2021 г.

Положения, выносимые на защиту

1. У повторнобеременных с дефицитом протеинов С и/или S клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с развитием гестационных осложнений, являются возраст старше 35 лет, избыточная масса тела (ИМТ>25), полиморбидность, варикозная болезнь, отягощённый семейный анамнез тромботических событий и нарушения репродуктивного здоровья, формирующие комплекс медико-социальных факторов риска.

2. У беременных с дефицитом протеинов С и/или S интегральные методы оценки гемостаза обладают большей чувствительностью по сравнению с рутинными тестами и позволяют выявлять признаки гиперкоагуляции уже на ранних сроках гестации, что проявляется увеличением стационарной скорости роста сгустка ($V_{st} \geq 16\%$) и снижением его размера ($CS \geq 10\%$), а также изменением морфоденситометрических параметров тромбоцитов. Более раннее начало тромбопрофилактики ассоциируется с тенденцией к нормализации показателей гемостаза и более благоприятным течением беременности.

3. Нарушения гемостаза у беременных с дефицитом протеинов С и/или S носят комплексный характер и затрагивают как коагуляционное, так и тромбоцитарное звенья, что подтверждается выявленными корреляционными

взаимосвязями между показателями тромбодинамики, агрегатометрии и морфоденситометрическими характеристиками тромбоцитов (r от $-0,65$ до $0,54$; $p < 0,05$), что обосновывает необходимость комплексной лабораторной оценки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Направления исследования п. 2 – физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п. 4 – разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ SPSS Statistics 21.0. При анализе и обобщении изучаемых показателей рассчитывали средние арифметические величины (M) и значения стандартного отклонения (σ), медианы (Me) и значения 1 и 3 квартилей ($LQ;UQ$). Для оценки достоверности различий использовали U-тест Манна-Уитни, точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости - Статистические различия между группами - оценивали при помощи U-теста Манна-Уитни, точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости для всех видов анализа принимали $p < 0,05$.

Основные положения диссертации были представлены на: 16 Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» (Сочи, 2022); IX Всероссийском конкурсе научно-исследовательских работ «Актуальные вопросы современной науки» (Уфа, 2022); IX Ежегодном Конкурсе молодых ученых «Перспектива», где получила Диплом 1 степени (Москва, 2023); XXIV Всероссийском научно-образовательном форуме

«Мать и Дитя – 2023» (Россия, Москва, 2023). Работа обсуждена на межкафедральном совещании в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» 25 сентября 2023 года.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты работы внедрены в практику врачей ГБУЗ СК «Ставропольского краевого клинического перинатального центра» (г. Ставрополь), ГБУЗ СК «Ставропольского краевого клинического перинатального центра №1» (г. Ставрополь), Сети медицинских центров «СМ-Клиника» (г. Москва). По результатам диссертации подготовлены и оформлены материалы для чтения лекций и организации практических занятий со студентами и курсантами на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО (зав. кафедрой д.м.н., профессор В.А. Аксененко) ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении направления исследований, формулировании цели и задач диссертационной работы. Обследование пациенток, включенных в исследование, с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов, анализ, обобщение и статистическая обработка полученных результатов, а также редактирование выводов и практических рекомендаций проведены лично автором.

Публикации по теме диссертации

На основе полученных результатов подготовлены и опубликованы 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК при

Минобрнауки России, 4 тезисов докладов, 4 иные публикации по теме диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 158 страницах машинописного текста. В структуре диссертации следующие разделы: введение, обзор литературы, описание используемых материалов и методов, 3 главы собственных исследований, 3 клинических примера, обсуждение полученных результатов, заключение. Диссертация проиллюстрирована 16 рисунками и 21 таблицей. В обзоре литературы проанализированы 240 научных исследований по теме диссертации, включая 81 отечественных и 159 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. От физиологической адаптации к тромботическому риску: особенности гемостаза в периоде гестации

Во время беременности организм подвергается серьезным гемодинамическим и гемостатическим изменениям, которые приводят к развитию прокоагулянтного состояния (Рисунок 1). В ответ на угрозу развития кровотечений при беременности, родах и в течение раннего послеродового периода, организм переходит в состояние гиперкоагуляции: уровни прокоагулянтов в плазме крови, представленные факторами VII, VIII и X, фибриногеном и фактором фон Виллебранда, повышаются, а антикоагулянтная активность снижается, что приводит к физиологическому дефициту ингибитора (снижению уровня белка S и приобретенной устойчивости к активированному белку C) (Рисунок 1).

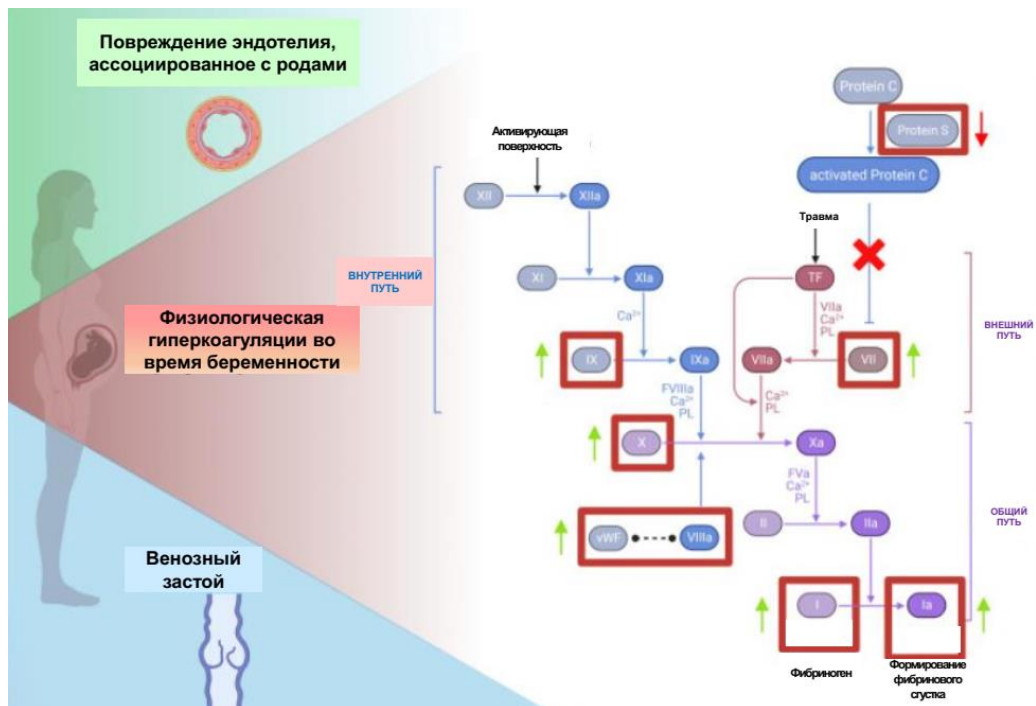


Рисунок 1 – Конвергенция триады Вирхова (травма эндотелия, венозный застой и гиперкоагуляция) во время беременности и в послеродовом периоде [232]

Кроме того, активность фибринолитической системы изменяется за счет снижения ее тканевого активатора плазминогена, а также повышения уровня его ингибиторов [166, 232]. В сочетании с общим состоянием гиперкоагуляции, повышенная податливость сосудов, венозный застой, механическая компрессия тазовых вен и повреждение эндотелия завершают триаду Вирхова: гиперкоагуляция, стаз и повреждение сосудов, создавая высокотромбогенную среду даже во время нормальной неосложненной беременности [40]. Анализ динамики параметров гемокоагуляции в процессе беременности может способствовать объективной оценке характера перестройки системы гемостаза, а также диагностике возможных нарушений и прогнозу развития осложнений (Таблица 1).

Таблица 1 – Динамика основных лабораторных показателей системы гемостаза при нормальной беременности

Показатель	Регистрируемые изменения	Автор [источник]
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Незначительное снижение (20%)	Вавилова Т.В. с соавт., 2019 [31]; Мельников А.П. с соавт., 2023 [37]; Сао С. С соавт., 2024 [96]; Filip С. С соавт., 2025 [136]; Pham Н.Н. с соавт., 2023 [190]; Sun Т. с соавт., 2025 [132]
Фактор Виллебранда, МЕ/дл	повышение	
Протромбин	повышение	
АЧТВ, сек	отсутствие значимых изменений с тенденцией к снижению	
ПВ, сек	отсутствие значимых изменений	
ТВ	отсутствие значимых изменений	
Фибриноген, г/л	повышение значительное	
D-димер, нг/мл	повышение	
Антитромбин III, %	отсутствие значимых изменений	
Ингибитор активатора плазминогена, нг/мл	повышение	
Протеин С, %	незначительное повышение	
Протеин S, %	снижение	
Показатели фибринолиза	разнонаправленные изменения	
Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; ПВ – протромбиновое время.		

Является очевидным, что физиологическое течение беременности сопровождается усилением агрегационной активности циркулирующих тромбоцитов при незначительном снижении их общего количества. В плазменном звене регистрируются признаки гиперкоагуляции, гипофибринолиза и снижение антикоагулянтного потенциала системы протеина С. Рутинные коагуляционные тесты отражают отдельные звенья гемостаза и не позволяют в полной мере оценить пространственно-временную динамику тромбообразования, что особенно важно в условиях физиологической гиперкоагуляции беременности. В связи с этим возрастает интерес к интегральным методам, позволяющим комплексно характеризовать процессы тромбообразования.

В настоящее время арсенал методов лабораторной диагностики регулярно пополняется перспективными тестами, позволяющими дополнить и детализировать картину изменений в системе гемостаза у беременных как в условиях физиологической нормы, так и при риске развития тромботических и гестационных осложнений.

1.2. Дефицит протеинов С и S: роль в развитии осложнений во время беременности

Трудно переоценить роль наследственных и приобретенных тромбофилий в развитии венозных и артериальных тромбозов в акушерско-гинекологической практике. Многие синдромы и осложнения течения беременности связаны с предрасположенностью к тромбообразованию, включая синдром потери плода, отслойка плаценты, венозные тромбозы и тромбоэмболии, преэклампсию, внутриутробную задержку роста плода, маловодие, предлежание плаценты, неудачи экстракорпорального оплодотворения и др. [14, 22, 45, 47, 64, 74, 79, 107, 135, 138, 211, 212].

Дефицит антитромбина, протеинов С и S – это тромбофилии, которые встречаются относительно редко, но связаны с высоким риском ВТЭО во время

беременности и привычного невынашивания. Если антитромбин является природным антикоагулянтом, который ингибирует тромбин и другие факторы свертывания крови, то протеины C и S - кофакторы инактивации факторов свертывания крови, поэтому дефицит любого из них приводит к протромботическому состоянию, а риск ВТЭО при этом во время беременности увеличивается до 30 раз. Это является основанием считать дефицит антитромбина III, дефицит протеина C и дефицит протеина S тромбофилиями высокого риска [16, 26, 108, 189, 240].

Следует признать, что, несмотря на некоторую противоречивость статистических данных, распространенность дефицита естественных антикоагулянтных факторов в общей популяции невысока и по данным разных авторов составляет от 7% и более [138, 151, 154]. Однако риск их развития во время беременности увеличивается в 4–5 раз, а венозные тромбоэмболические осложнения остаются одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности.

Дефицит протеинов C и S, наряду с дефицитом антитромбина, относят к тромбофилиям высокого риска, ассоциированным с повышенной вероятностью ВТЭО и неблагоприятных исходов беременности.

Нарушение функции системы протеина C приводит к снижению инактивации факторов Va и VIIIa, усилению тромбиногенеза и формированию протромботического состояния. Такой дефицит может иметь приобретенный (вследствие перенесенных заболеваний печени, почек, тяжелых инфекций, приема эстрогенов, антагонистов витамина K и др. причин) или наследственный характер (аутосомно-рецессивное (гомозиготное) или аутосомно-доминантное (гетерозиготное) наследование вследствие мутаций в гене PC (PROC), расположенном на 2 хромосоме (2q14.3)) [26, 35, 118, 182]. Известно более 500 различных мутаций, включая миссенс-, нонсенс-мутации, мутации в сайтах сплайсинга, делеции и вставки, в кодирующей области PROC, которые приводят к нарушению синтеза/ или функции белка [35, 113, 125]. Генотип PROC определяет два возможных варианта проявлений дефицита PC: I тип связан с

количественными изменениями протеина (75–80% случаев), II тип – с функциональными, в основе которых или снижение активности фермента (IIa тип) или его структурные изменения (IIb тип), влияющие на способность взаимодействовать с другими белками (протеином S, факторами V и VIII), фосфолипидами или кальцием [113, 125, 137, 168].

Встречаемость дефицита протеина C среди общей когорты населения составляет, в среднем, 0,2 – 0,4% [35, 118, 182]. Тяжелая (гомозиготная) форма встречается только у 1 из 500 000–750 000 новорожденных [125, 182].

Протеин S в плазме крови присутствует в двух состояниях (свободном и связанном с фактором комплемента C4b). Дефицит протеина S также может быть приобретенным (вследствие действия различных внешних факторов) или наследственным [183, 200]. При этом встречаются как гетерозиготные формы с умеренным дефицитом, так и гомозиготные – с тяжелым дефицитом протеина S. В основе генотипа дефицита PS более чем 300 мутаций в гене PS (PROS1), проявляющихся в виде 3 соответствующих вариантов дефекта белка: I – связан, преимущественно, с количественными изменениями (сниженный уровень общего и свободного PS со сниженной активностью), II – низкая активность белка S при сохранении референтных значений его содержания, III – сниженная активность и низкий уровень свободного белка S за счет увеличения его связывания с компонентом комплемента C4 при сохранении общего количества PS [163, 183, 218].

Встречаемость дефицита протеина S в общей популяции колеблется от 0,03% до 1,3%. По оценкам, лёгкий врождённый дефицит протеина S встречается у 1 из 500 человек. Тяжёлый дефицит протеина S выявляется редко, и его распространённость среди населения в целом остаётся неизвестной из-за сложности диагностики этого состояния [138, 154, 179, 218].

Оба плазменных белка, PC и PS, входят в состав многофункциональной системы протеина C, которая в контексте обеспечения гемостатического равновесия является одним из важнейших компонентов гемостаза.

Гемостаз представляет собой сложный, но сбалансированный процесс с участием в каскаде последовательных химических реакций различных про- и антикоагулянтных факторов, призванных обеспечить нормальный кровоток без неблагоприятных последствий [145].

Инициация внутреннего или внешнего пути свертывания крови приводит к образованию на поверхности активированных тромбоцитов, эндотелиальных и других тканевых клеток комплекса протромбин-конвертаза (фактор Va + фактор Ха), участвующего в превращении протромбина в тромбин (фактор IIa). При этом прокоагулянтная активность тромбина находится под строгим контролем антикоагулянтных механизмов: антитромбина III и системы протеина С, активация которой происходит при помощи двух мембранных рецепторов (эндотелиального рецептора протеина С (EPCR) и тромбомодулина (TM)), которые являются кофакторами для опосредованного тромбином превращения протеина С в активированную форму (APC) (Рисунок 2).

Комбинированное действие APC и белка S в качестве кофактора, способствует разрушению активированных форм факторов свертывания крови Va и VIIIa и инактивации PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена), подавляя по принципу обратной связи выработку тромбина [200].

Важная физиологическая роль протеинов С и S не ограничивается их активным антикоагулянтным действием. В последние годы выявлена плеiotропность эффектов протеина С, связанная с проявлением цитопротекторных и противовоспалительных свойств [94, 86, 125, 140]. Установлено, что комплекс APC с EPCR способен активировать протеазоактивированный рецептор 1 (PAR1), иницируя цитопротекторные сигнальные ответы в эндотелиальных клетках [140, 181], предотвращая, опосредованную травмой или воспалением, экспрессию провоспалительных цитокинов [221] и запуская высвобождение внеклеточных везикул (EV), содержащих специфические микроРНК [86].

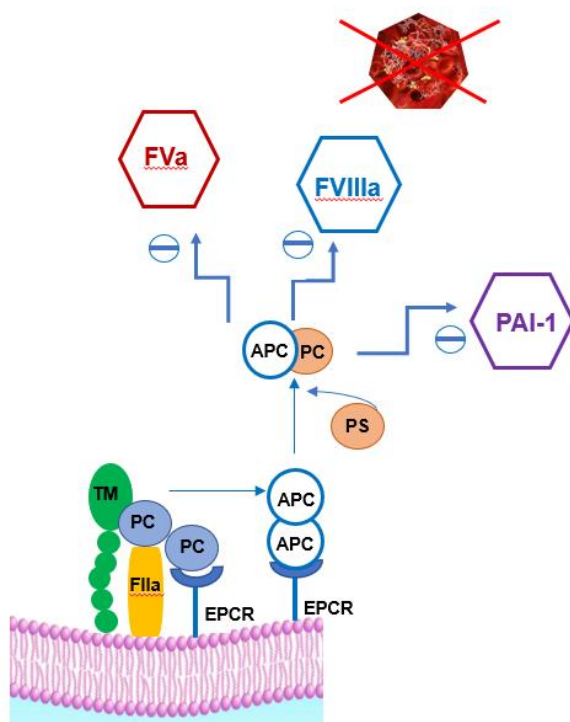


Рисунок 2 – Схема антикоагулянтных механизмов с участием протеинов С и S. ТМ – тромбомодулин, FIIa – активированный фактор II (тромбин), EPCR - эндотелиальный рецептор протеина С, PC – протеин С, APC – активированный PC, PS – протеин S, FVa - активированный фактор V, FVIIIa – активированный фактор VIII, PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена

В свою очередь, далеко неоднозначна и роль протеина S, которая явно не ограничена его функцией кофактора APC. Доказано, что PS обладает собственной прямой антикоагулянтной активностью: способен связываться с FIXa и блокировать сборку внутреннего теназного комплекса, предотвращая последующую активацию FXa, а также содействовать антикоагулянтной активности альфа-изоформы ингибитора пути тканевого фактора (TFPI α) [200]. Кроме того, PS также проявляет противовоспалительную активность, участвует в регуляции системы комплемента, клеточной сигнализации и эффероцитоза [184, 219].

Учитывая столь важные аспекты функционирования протеинов С и S, изучению их активности в процессе гестации уделяется особое внимание. Во время физиологической беременности в системе гемостаза женщины происходят изменения в сторону гиперкоагуляционного состояния, сочетание которых с

постоянными факторами тромбогенного риска увеличивает риск развития тромбозов в 4,5 раз, значительно повышая вероятность акушерских осложнений [26, 64, 177].

Динамика изменений PC и PS во время нормальной беременности не является значимой, оставаясь практически в пределах референтных значений с тенденцией к снижению антикоагуляционного потенциала всей системы протеина С. При анализе уровней PC, свободной фракции PS и активности PS отмечено незначительное увеличение содержания PC во II-III триместрах без изменения его активности, уменьшение уровня свободного PS и активности PS: коэффициент вариации I (lnMoM) для свободного PS составил 11,5%, для активности PS - 9,3%. Однако исследователи заявляют, что такие коэффициенты являются сопоставимыми с результатами обследования небеременных женщин [9, 132, 159].

В условиях дефицита естественных антикоагулянтов (АТIII, протеина С и/или его кофактора протеина S) нарушается физиологический механизм данных процессов, что и приводит к риску избыточного тромбообразования [47].

Тромбоз во время беременности остается основной причиной заболеваемости и смертности матери и плода. Статистика свидетельствует, что при беременности у женщин с дефицитом протеинов С или S и отягощенным семейным анамнезом в плане ВТЭО, риск развития тромбозов возрастает до 1,7 (95% ДИ: 0,4–8,9) и 6,6% (95% ДИ: 2.2–14.7), соответственно [47, 166].

Дефицит протеинов С и S ассоциирован с развитием протромботического состояния и патологической гиперкоагуляции, что может способствовать повышению риска венозных тромбоэмболических осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Установлено, что дефицит этих белков приводит к тромботическим нарушениям, изменениям инвазии трофобласта, снижению цитопротективного эффекта за счет усиления апоптоза клеток трофобласта, дефектам имплантации и плацентации [57, 155, 222].

Так, в ранние сроки беременности (I триместр) при дефиците протеинов С и S, нарушения, связанные с дефектом глубины инвазии трофобласта, способствуют прогрессированию эндотелиопатии, связанной с развитием преэклампсии. В более

поздние сроки беременности дефицит этих белков вызывает тромбозы микроциркуляторного русла плаценты и сосудов пуповины, что может приводить к поздним репродуктивным потерям: отслойке нормально расположенной плаценты, синдрому задержки роста плода, его антенатальной гибели [78, 155, 177, 222]. По данным отдельных исследований, дефицит PC преимущественно ассоциируется с ранними потерями беременности, в то время как дефицит PS может вызывать как ранние, так и поздние потери [88, 154, 240].

Учитывая значимую роль дефицита протеинов C и S в развитии тромботических и акушерских осложнений, важным аспектом является определение его природы — врождённой или приобретённой. В этой связи особое значение приобретают молекулярно-генетические методы, направленные на выявление мутаций в генах PROC и PROS1.

Представленные данные, о степени пенетрантности наследственного дефицита C и S, а также высокий риск сопутствующих тромбофилических событий в системе «женщина-плацента-плод», с одной стороны, свидетельствуют о важности генетического тестирования (анализа генов PROC и PROS1) для подтверждения врождённого дефицита, с другой – ценность таких анализов даже при венозной тромбоэмболии остается спорной и не поддерживается рядом экспертов [18].

Диагностика тромбофилии в любом случае подразумевает всестороннее клиническое обследование, включая оценку физического состояния, анамнеза и лабораторных исследований [226]. Поэтому, несмотря на наличие молекулярных методов диагностики, сохраняется потребность в надежных, экономически эффективных и точных методах скрининга для больших популяций [116].

Важным диагностическим и прогностическим потенциалом при различных патологических состояниях в акушерско-гинекологической практике обладает оценка компонентов системы протеина C.

Диагностика дефицита протеина C включает определение его функциональной активности (с использованием хромогенных или коагуляционных методов), а также уровня антигена с помощью

иммунологических методов (ИФА). Такой подход позволяет дифференцировать количественный (тип I) и функциональный (тип II) типы дефицита протеина C (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика типов дефицита протеина C

Тип	Антиген	Активность	Характеристика
I	снижен	снижена	мало белка
II	в норме	снижена	белок дефектный

Дифференциация типов дефицита протеина C основана на сопоставлении его функциональной активности и уровня антигена: при I типе отмечается снижение обоих показателей, тогда как при II типе уровень антигена остаётся нормальным при сниженной активности белка.

Интерпретация результатов исследования системы протеина C требует учета ряда клинических факторов, способных влиять на показатели его активности и уровня. Несмотря на относительную стабильность уровня и активности протеина C во время беременности, характерная для гестации гиперкоагуляция, повышение концентрации факторов свертывания (в частности, факторов VIII и фибриногена), а также развитие приобретённой резистентности к активированному протеину C могут влиять на результаты коагуляционных тестов. Дополнительное значение имеют клинические факторы, такие как применение антикоагулянтов (особенно антагонистов витамина K), нарушения функции печени и воспалительные состояния, способные приводить к вторичному снижению уровня протеина C. В связи с этим оценка показателей протеина C во время беременности должна проводиться с учетом клинического контекста и возможных факторов, влияющих на результаты лабораторных исследований.

Степень дефицита протеина C может варьировать от выраженного снижения активности при тяжёлых формах до умеренного или пограничного снижения при гетерозиготных вариантах. Тяжёлые формы дефицита протеина C,

как правило, связаны с гомозиготными или комбинированными мутациями и характеризуются выраженным снижением активности белка (<10–20%).

В отличие от протеина S, который физиологически снижается во время беременности, показатели протеина C остаются относительно стабильными, что также имеет важное значение при интерпретации лабораторных данных.

Оценка протеина S включает определение уровня общего и свободного антигена, а также его функциональной активности с использованием специализированных лабораторных тестов. При этом клиническое значение имеет преимущественно свободная фракция протеина S, обладающая антикоагулянтной активностью, тогда как связанная форма (в комплексе с компонентом комплемента C4b) является функционально неактивной. Следует учитывать, что рутинные коагуляционные тесты (ПВ, АЧТВ) не являются специфичными для оценки протеина S. В условиях беременности наблюдается физиологическое снижение уровня свободного протеина S и его активности, что существенно ограничивает диагностическую ценность данных показателей и требует осторожной интерпретации результатов [9, 64, 132, 159].

В зависимости от характера нарушений выделяют три типа дефицита протеина S: тип I — количественный, характеризующийся снижением уровня общего и свободного протеина S и его активности; тип II — функциональный, при котором уровень антигена остаётся нормальным при сниженной активности белка; тип III — диссоциированный, проявляющийся снижением уровня свободного протеина S при нормальном уровне общего антигена и сниженной активности.

Во время беременности уровень свободного протеина S прогрессивно снижается: от умеренного уменьшения в I триместре до значительного снижения в III триместре (в среднем до 30–50% от значений у небеременных женщин). Данные изменения носят физиологический характер, что существенно ограничивает диагностическую ценность показателя в гестационном периоде и требует подтверждения дефицита вне беременности.

В связи с этим особое внимание уделяется не столько исследованию отдельных компонентов системы протеина С, сколько определению антикоагулянтной активности всей системы в целом (т.н. «Парус-тест» (Global Protein C)), особенно актуальной у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, а также для контроля антикоагулянтной терапии, при варфариновых некрозах кожи, заболеваниях печени, выраженном дефиците витамина К и др. [5, 160].

Решением проблемы является своевременное выявление тромбофилий высокого риска с расширением арсенала используемых методов диагностики и способов гемостазиологического контроля, а также эффективная коррекция выявленных нарушений гемостаза на основе возможностей современной антикоагулянтной терапии.

1.3. Обоснование использования гепаринопрофилактики при риске тромбозов беременных

В качестве вариантов лечения пациентов с дефицитом протеина С и S рассматривают проведение заместительной терапии с использованием специфических белковых концентратов, свежзамороженной плазмы и поддерживающую терапию антикоагулянтами [54, 67, 133, 203, 222]. Руководства Международного общества по тромбозу и гемостазу по диагностике и терапии тяжелых наследственных дефицитов рекомендуют препараты на основе концентрата протеина С (цепротин, протексел, дидрогестерон) в качестве предпочтительного лечения первой линии в случае тяжелой формы дефицита [123, 133, 188]. Результаты терапии признаются благоприятными, однако опубликованные данные, особенно в отношении беременных, весьма ограничены. Продолжаются исследования, направленные на изучение фармакокинетики препаратов на основе концентрата РС с учетом возраста, массы тела и симптомов заболевания для оптимизации режимов дозирования нагрузочной и

поддерживающей терапии с целью эффективного достижения целевых уровней протеина С в плазме крови [115]. При этом, на сегодняшний день краеугольным камнем терапии беременных с дефицитом протеинов С и S остаются антикоагулянты.

Коагуляция – чрезвычайно сложный процесс в организме. Когда ряд факторов свертывания крови непрерывно активируются в определенном порядке и, в конечном итоге, образуют нерастворимые полимеры, происходит реакция коагуляции. Как один из наиболее широко используемых антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний, антикоагулянтный эффект гепарина в основном опосредован антитромбином III (АТ-III) [147, 229]. Гепарин соединяется с остатками лизина АТ-III, образуя обратимый комплекс, который меняет конфигурацию АТ-III, полностью обнажает активный центр аргинина и быстро соединяется с сериновыми активными центрами фактора IIa (тромбина) и IXa, Xa, XIa, XIIa, ускоряет инактивацию факторов свертывания крови и предотвращает образование тромбов, выполняя антикоагулянтную роль. При инактивации IXa/IIa гепарин должен объединиться с АТ-III и фактором свертывания крови с образованием тройного комплекса, тогда как при инактивации Xa ему необходимо объединиться только с АТ-III [153, 213]. Как только образуется комплекс гепарин-АТ-III, гепарин можно отделить от комплекса и использовать повторно [172].

Несмотря на десятилетия исследований, особенности структуры, антикоагулянтной активности и механизм действия гепарина полностью не изучены [224]. Сложная и неоднородная структура нефракционированного гепарина, неоднозначность эффектов его биологического действия не позволяют точно рассчитать возможные эффекты. Поэтому остро встает вопрос мониторингования его действия [84].

Семидесятые – восьмидесятые годы XX века ознаменовались получением препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ), обладающих, в отличие от нефракционированного гепарина, достаточно предсказуемым характером действия [81, 98, 172].

Для получения препаратов НМГ (эноксапарин, далтепарин и тинзапарин) использовали реакцию деполимеризации, обеспечивающую контролируемое химическое или ферментативное расщепления молекулы нефракционированного гепарина (НФГ). Получаемые фрагменты, обладающие, соответственно, более простой структурой и гораздо более низкой молекулярной массой, имели вполне прогнозируемую эффективность, практически отсутствие побочных реакций, возможность контролирования и предсказуемости действия при использовании даже в амбулаторных условиях [49, 128, 174, 229].

В результате НМГ стал стандартом лечения вместо НФГ, за исключением таких случаев, как почечная недостаточность и острый коронарный синдром.

В начале 2000-х годов с помощью химических процессов синтеза были разработаны гепарины сверхнизкой молекулярной массы (ULMWH). Преследовались цели создания препаратов с минимальными побочными эффектами с одновременным обеспечением аналогичных антикоагулянтных свойств вследствие более высокого соотношения активности анти-фактора Ха к антиромбиновой активности. Хотя некоторые ULMWH нашли клиническое применение в ряде стран мира, они не получили широкого распространения.

Однако специалистов привлекает не только антикоагулянтная активность гепарина, выявлены необычные возможности его перспективного применения с учетом противовоспалительного, противомикробного и противоопухолевого действия. Возможны варианты использования гепарина как средства доставки молекул различных лекарственных препаратов.

Новые механизмы биологической активности гепарина еще не до конца изучены. Высказываются предположения, что противовоспалительные эффекты объясняются межмолекулярными взаимодействиями гепарина с белками острой фазы, цитокинами, молекулами клеточной адгезии (возможно, Р-селектином и L – селектином). Дискутируется возможность ингибирующего влияния молекулы гепарина на транслокацию NF-κB из цитоплазмы в ядро и, как результат, усиление апоптоза [126, 210].

Остается открытым для изучения молекулярно-клеточный механизм участия НМГ в процессах плацентации, который, предположительно может включать следующие возможные эффекты:

- проявление апоптотической активности НМГ на стадии миграции и инвазии трофобласта [120];
- подтвержденное в экспериментах *in vitro* влияние, усиливающее миграционную активность клеток трофобласта [228].

Высказывается мнение, что плацентарные нарушения могут быть связаны с действием различных эндо- и экзогенных факторов, вызывающих дезорганизацию и ухудшение плацентарного кровообращения, индуцирующих повышение миграционной активности вне ворсинчатого трофобласта, срыв трансформации спиральных артерий и дезорганизацию дифференцировки ворсин. В числе основных причинных факторов развития патофизиологических событий рассматривают нарушение равновесного состояния в системе гемостаза, а именно, развитие гиперкоагуляции на фоне патологического фибринолиза [101]. Важно, что эти негативные проявления, вызывающие нарушение инвазии трофобласта и влияющие на процессы васкуляризации плаценты, происходят еще на сроках I триместра, а, следовательно, до манифестации клинических признаков плацентарных нарушений [25, 129].

В работах исследователей приводятся объяснения механизмов противовоспалительных эффектов НМГ через подавление активности компонентов комплемента и провоспалительных цитокинов, а также конкурентное замещение молекул интерферона- γ на мембране клеток, что способствует восстановлению нормального функционирования синцитиотрофобласта и эндотелиоцитов [146]. Кроме того, не исключается непосредственный эффект действия НМГ, подавляющий активность натуральных киллеров [167].

Интересный механизм действия НМГ обнаружен исследователями [101, 161]: доказано, что под влиянием НМГ на фоне стабильного уровня цитокинов в клетках трофобласта наблюдается повышенный синтез и содержание

регулирующего онкогена (GRO- α). Также авторы продемонстрировали, что в условиях АФС при негативном влиянии антифосфолипидных антител на трофобласт НМГ способен восстанавливать цитокиновый баланс, подавляя синтез провоспалительных цитокинов и, в первую очередь, IL-8 и IL-1 β .

Не исключено влияние НМГ на синтез, экспрессию и функционал факторов роста, что позволяет в определенной мере проводить коррекцию нарушений баланса про- и антиангиогенных факторов, способных провоцировать дезорганизацию процессов васкуляризации плаценты [101, 146, 167].

В последние десятилетия гепарин, как важнейший антикоагулянтный препарат, широко применяется в клинических условиях для профилактики и лечения тромбозов при различных заболеваниях. Однако, благодаря углубленным исследованиям, терапевтический потенциал гепарина выходит за рамки антикоагулянтной терапии [62, 89, 166, 172]. Так, в центре внимания акушеров не только антикоагулянтные свойства, но и дополнительные эффекты гепаринов, актуальные в период развития трофобласта: цитопротекция, действие, регуляция пролиферации, инвазии и дифференцировки трофобласта, повышение секреции хорионического гонадотропина [59, 69, 129, 233]. Ни НФГ, ни НМГ не проникают через плаценту, безопасны для плода и во время лактации [195].

Кроме того, НМГ способны оказывать прямое фармакологическое действие на функцию тромбоцитов, ингибируя их активацию, вызванную тромбином.

Предпочтительными антикоагулянтами для лечения и профилактики тромботических осложнений у большинства беременных пациенток являются НМГ, которые обладают меньшими побочными эффектами, чем другие антикоагулянты, не проникают через плаценту, безопасны для плода, способствуют снижению риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с тромбофилией [166, 239].

Стратегия гепаринотерапии у женщин с тромбозами в анамнезе подразумевает проведение прегравидарной (за 3 месяца до планируемой беременности), во время беременности (интранатальной) и в послеродовом (постнатальной - до 6 недель после родов) тромбопрофилактики с учетом массы

тела женщины при расчете терапевтической, субтерапевтической или профилактической дозы в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 38, 195, 196].

Следует признать, что широких исследований использования антикоагулянтов у беременных с дефицитом протеина С и протеина S не так много. Учитывая известный механизм действия НМГ посредством изменения активности другого естественного антикоагулянта — антитромбина III (АТ-III) через главные "мишени" - факторы свертывания Ха и Па (тромбин), НМГ эффективно останавливает всю цепную реакцию, предотвращая тромбообразование, когда естественная система контроля (протеины С и S) является нарушенной.

Этот факт требует дальнейшего подробного изучения для возможности проведения эффективной индивидуальной профилактики на основе личных профилей риска и анализа различных биомаркеров для изучения роли НМГ в улучшении исходов беременности у женщин с наследственной тромбофилией.

В условиях дефицита протеинов С и S, сопровождающегося развитием протромботического состояния, применение антикоагулянтной терапии требует объективной оценки её эффективности. Традиционные методы гемостазиологического контроля не всегда позволяют в полной мере оценить динамику тромбообразования, что обуславливает интерес к интегральным методам, таким как тест тромбодинамики и количественная визуализация тромбоцитов (QPI).

1.4. Глобальный тест тромбодинамики в оценке нарушений гемостаза и антикоагулянтной терапии

Чрезвычайная важность диагностики тромбофилий беременных, требует наличия высококачественных лабораторных тестов, поскольку перед специалистами стоит задача не только выявить возможные нарушения, но и

определить группу риска, оценить, насколько эффективно проводится профилактика возможных акушерско-гинекологических осложнений [70, 30, 31, 68].

В настоящее время перечень лабораторных исследований, рекомендуемых на практике для оценки системы гемостаза, включает достаточно много позиций. К базовым показателям стандартной коагулограммы относят протромбиновый индекс (ПИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген и подсчет тромбоцитов. Хронометрические методы, такие как АЧТВ и международное нормализованное отношение (МНО), % активности протромбина по Квику, концентрация фибриногена, антитромбин III, а также Хагеман-зависимый фибринолиз в медицинской практике используются чаще всего. Эти рутинные методы являются в настоящее время базой для исследования свертывающей системы крови на разных сроках беременности [30, 75, 103, 236].

Однако эти тесты позволяют количественно оценить отдельные показатели системы гемостаза, связанные, преимущественно, с начальной стадией формирования тромбина (всего 5% гемостазиологического потенциала) [31, 176]. Кроме того, в многочисленных исследованиях продемонстрирована низкая информативность скрининговых показателей коагулограммы в отношении состояния гемостаза [61, 70, 176].

Для визуализации и численной оценки гемостаза в целом более целесообразным является использование интегральных методов оценки, таких как, тромбоэластография, тромбоэластометрия, тест генерации тромбина, тромбодинамика. Эти тесты с каждым годом становятся все более востребованными как у клиницистов, так и врачей лабораторной диагностики, поскольку дают возможность более объективного анализа нарушений гемостаза за счет введения новых критериев, учитывающих различные факторы, влияющие на гемостатический потенциал крови [61].

Тромбодинамика (ТД) – разработка отечественных ученых для исследования системы гемостаза с анализом пространственного роста фибринового сгустка после процесса активации, который начинается при

помещении кассеты в прибор. В кювете воспроизводится модель имитации повреждения стенки сосуда с последовательным включением каскада процессов свертывания крови как при физиологических условиях, который реализуется за счет контакта крови со специальным реагентом (рекомбинантным тканевым фактором), иммобилизованным на поверхности кассеты [145, 207, 220].

По мнению специалистов, тромбодинамика - высокочувствительный глобальный тест для диагностики нарушений свертывания крови, оценки рисков тромбозов и эффективности персонализированного антикоагулянтного действия препаратов в широком диапазоне их концентраций, что, позволяет рассматривать его в качестве потенциально перспективного в оценке эффективности применения НМГ у беременных с дефицитом протеинов С и S [72].

Особенностями теста являются:

- раннее выявление нарушений гемостаза до клинического проявления тромбоза или кровотечения в рамках единого теста;
- возможность прогнозирования развития тромбозов, выделения группы риска и выстраивания эффективной терапии, предупреждая тяжелые осложнения;
- высокая чувствительность к эффектам любых антикоагулянтов;
- широкое применение теста: от акушерства и гинекологии до хирургических больных с высоким риском развития ВТЭО и ТЭЛА.

Тест хорошо зарекомендовал себя в различных областях, что подтверждается многочисленными публикациями [66, 141, 194, 207].

По итогам анализа результатов клинического применения тромбодинамики, Ассоциация флебологов России дает следующие рекомендации:

- тромбодинамика регистрирует гиперкоагуляцию у пациентов с высоким риском ВТЭО, а также обладает предиктивной способностью в отношении ВТЭО в сочетании с анамнестической шкалой Caprini. (Степень доказательности В).
- Тест тромбодинамики обладает высокой чувствительностью как к профилактическим, так и терапевтическим дозировкам гепарина и может быть использован для мониторинга состояния свертывающей системы крови у пациентов, получающих терапию гепаринами (Степень доказательности В).

В условиях дефицита протеинов С и S, сопровождающегося нарушением инактивации факторов Va и VIIIa и усилением тромбиногенеза, особое значение приобретают методы, позволяющие оценивать пространственно-временную динамику формирования фибринового сгустка. В этом контексте тест тромбодинамики представляет интерес как инструмент, отражающий суммарную коагуляционную активность плазмы и чувствительный к изменениям антикоагулянтного баланса.

Тест тромбодинамики не является специфическим методом диагностики дефицита протеинов С и S, однако может использоваться для оценки функциональных последствий нарушений антикоагулянтной системы и степени гиперкоагуляции.

Важно отметить, что тромбодинамика отличается от всех других глобальных тестов тем, что моделирует пространственно-распределенный характер коагуляции в сосудах и оценивает пространственную динамику роста тромбов. Этот тест измеряет размер сгустка в зависимости от времени с использованием светорассеяния и позволяет рассчитать пространственную скорость роста сгустка для характеристики коагуляции.

Инструментальной реализацией тромбодинамики является лабораторный прибор «Регистратор тромбодинамики». В соответствии с методикой в каналы приборной кюветы вносят одновременно два образца плазмы крови, далее в кювете происходит контакт со специальной вставкой-активатором, содержащим рекомбинантный тканевой фактор с липидами, после которого начинается процесс свертывания и формирования фибринового сгустка. В течение 30 минут под контролем последовательной съемки фотокамерой регистрируется динамика картины светорассеяния, позволяющая визуально и количественно оценивать размер, форму и морфологию образующегося фибринового сгустка.

Эти качества позволяют рекомендовать тест тромбодинамики как эффективный современный лабораторный инструмент для комплексной оценки нарушений системы гемостаза при различных патологических состояниях [80, 207, 220].

Следует заметить, что тест тромбодинамики полезен не только для лабораторной рутинной практики: результаты, полученные с использованием его возможностей, позволили более детально и глубоко изучить механизм спонтанного свертывания при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также различных нарушениях в системе гемостаза в области гематологии [194]. Многообещающие результаты получены группой авторов при исследовании особенностей гиперкоагуляции у пациентов с ожирением [149].

Новые возможности открывает применение теста тромбодинамики в мониторинге гемостаза на разных сроках гестации при физиологической и осложненной беременности. Заслуживают внимания результаты, полученные при привычном невынашивании беременности, в плане разработки тактики ведения беременных, в том числе и на этапе планирования. У беременных с преэклампсией с использованием ТД проводится контроль за эффективностью назначенной антикоагулянтной терапии [29, 207, 220].

На сегодняшний день как таковой «идеальный» тест для исследования нарушений системы гемостаза пока не предложен. На фоне активного обсуждения целесообразности и значимости рутинных гемостазиологических тестов продолжается поиск различных методических подходов и комбинаций разнообразных методов для более объективной оценки системы свертывания крови с учетом клеточного и плазменного звеньев.

В этом контексте тест Тромбодинамика представляет собой перспективный метод исследования нарушений свертывания крови, с помощью которого можно получить информацию о системе гемостаза, принципиально недоступную существующим стандартным методам исследования свертывающей системы крови, а также количественно оценить все этапы формирования фибринового сгустка. Проведенные исследования показали высокую чувствительность метода ТД к нарушениям плазменного звена гемостаза и эффектам антикоагулянтной терапии при широком спектре заболеваний, в том числе при бесплодии [27, 30].

Большим преимуществом теста является возможность индивидуально подобрать профилактическую дозировку антикоагулянта, оценивая риск развития

тромботических и геморрагических осложнений, сохранить беременность и избежать кровотечений. Высокая информативность, чувствительность по отношению к гиперкоагуляционным состояниям, соответствие клиническим проявлениям при целом ряде заболеваний различного профиля свидетельствуют о значительном потенциале диагностических возможностей практического применения теста.

1.5. Количественный фазовый имиджинг – инновационная технологическая платформа трансляционной медицины

В условиях физиологической беременности формируется состояние гиперкоагуляции, сопровождающееся повышением активности как плазменного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Протеин С, являясь ключевым естественным антикоагулянтом, ограничивает образование тромбина за счёт инактивации факторов Va и VIIIa.

Снижение активности протеина С приводит к усилению тромбиногенеза, что, в свою очередь, вызывает гиперактивацию тромбоцитов, включая изменение их формы, секрецию гранул и агрегацию. Таким образом, при дефиците протеина С формируется нарушение регуляции тромбоцитарного звена гемостаза, что обосновывает необходимость оценки их морфофункционального состояния.

Учитывая ключевую роль тромбоцитов в реализации гемостатических и тромботических реакций, их морфофункциональное состояние приобретает особое значение. В этой связи использование методов количественного фазового имиджинга (QPI), позволяющих оценивать морфоденситометрические характеристики тромбоцитов, представляется перспективным подходом для изучения клеточного звена гемостаза.

Трансляционная медицина (ТМ) подразумевает активный и быстрый перенос научных результатов, включающих создание и/или совершенствование

новых технологий в практическое здравоохранение, внедрение и масштабирование достижений фундаментальных и прикладных исследований.

Безусловно, основой трансляционной медицины остается диагностика, прежде всего, молекулярная и клеточная, поэтому научные усилия целых коллективов исследователей направлены на ее развитие.

Одним из перспективных высокотехнологичных направлений является разработка методов визуализации и многофакторного анализа полученных изображений медицинских объектов, которые используют новые алгоритмы их восстановления и математической обработки. Аппаратным воплощением этих методов становятся сложные конструкции оптических систем и современные аппаратно-программные комплексы, в основе которых лежат принципы интерферометрии и голографии. Такие системы обладают целым рядом преимуществ при использовании в диагностическом процессе. В их арсенале: оперативность, доступность, многофакторность, информативность, неинвазивность и др. [19].

Используемые в настоящее время разнообразные методы исследования медицинских объектов и микрообъектов обладают не только определенными достоинствами, но и некоторыми недостатками.

Например, высокое временное разрешение атомно-силовых микроскопов позволяет эффективно использовать их для оценки поверхностной морфологии (рельефа) изучаемых микрообъектов, а также анализа внутриклеточных структур и их функциональных особенностей практически в молекулярном масштабе. Однако существует и ряд ограничений, связанных с условиями изучения биологических образцов с мягкой и легко повреждаемой оболочкой (мембраной), а также при малой адгезивности клеток по отношению к используемой подложке [105].

Флуоресцентная микроскопия достаточно востребована и широко применяется в диагностических целях: с помощью флуоресцентных меток можно исследовать не только отдельные субклеточные структуры, но даже отдельные молекулы белков в клетке. К недостаткам такого исследовательского подхода

можно отнести инвазивность флуоресцентной микроскопии, поскольку многие красители и их возбужденное излучение, улавливаемое анализатором, негативно влияют на функционирование живых клеток. Кроме того, такие исследования отличаются значительной дороговизной используемых реактивов [117, 158, 205].

Конфокальная микроскопия также не нашла широкого применения в диагностическом процессе из-за высокой стоимости, необходимости привлечения высококвалифицированных специалистов, а также из-за трудоемкости [131].

Решением многих подобных проблем является использование методов микроскопии без специальных меток, принцип действия которых основан на визуализации волнового фронта. При использовании фазового-контраста (ФК) или дифференциального интерференционного контраста (DIC) оптический луч проходит через неоднородный микрообъект. Однако этот подход также имеет свои недостатки, поскольку является качественным исследованием, не анализируя количественно искажение волнового фронта, отражающего особенности микроархитектоники клеток [97, 238]

Современные лазерные интерферометры можно выделить в отдельную группу, так как они обладают большей информативностью и универсальностью: получаемые с их помощью данные являются количественными, т.е. нормированными по длине волны лазерного луча. С их помощью осуществляется переход к количественным морфологическим исследованиям в отличие от описательной микроскопии. Появляются новые возможности для изучения живых функционирующих клеток в режиме реального времени. Для подробного анализа морфологической структуры клетки и ее субклеточных органелл используют 2D и 3D-реконструкции полученных изображений с возможностью детального анализа тончайших изменений клеточного функционирования [142, 187, 206, 234].

Результаты, полученные методом лазерной интерферометрии, отличаются наглядностью, квантификацией, объективностью и информативностью. При этом способность сверхразрешения, высокая чувствительность, точность, отсутствие необходимости использовать дорогие реактивы позволяют считать такие микроскопы уникальным научным оборудованием.

Важным аспектом исследовательской работы является определение диагностической значимости анализа динамики, характеризующей клеточный функционал: работу мембранных насосов, ионных каналов, молекулярных моторов, передачи импульсов и т.д. [162].

Надо отметить, что подобные исследования не являются узко специфическими, а подразумевают возможность междисциплинарного подхода с участием не только биологов и медиков, но и физиков, биофизиков, программистов, математиков, биохимиков и представителей других специальностей. Только такое комплексирование дает возможность изучения морфологических, метаболических и функциональных аспектов клеточной деятельности в различных условиях, меняющихся под влиянием разнообразных внешних и внутренних факторов как в норме, так и при различных патологических состояниях.

Поэтому можно считать, что интерференционная микроскопия – это универсальный и перспективный инструмент для фундаментальных и прикладных исследований, который, несомненно, может быть востребованным при решении вопросов, связанных, как с диагностикой заболеваний, так и с оценкой эффективности их лечения с использованием биологических, физических и химических факторов.

В результате совместной работы специалистов разных направлений и с использованием ранее накопленного опыта в области лазерной интерференционной микроскопии и голографии были созданы современные автоматические лазерные интерферометры нового поколения. Эти уникальные приборы открыли перед медицинским сообществом новые горизонты в решении актуальных медико-биологических задач. С их помощью появилась инновационная технология, известная как количественный фазовый имиджинг (quantitative phase imaging, QPI). Эта технология уже успешно применяется в различных областях медицины, включая онкологию, урологию, дерматологию, акушерство и гинекологию.

Технология отличается неинвазивностью, возможностью сверхразрешения, исследованием динамических процессов в клетке и субклеточных структурах, ориентированных в пространстве и во времени, оценке процессов активации ядерных структур, экспрессии генов, превращения белковых молекул и т.д. [186, 234]. Рисунок 3 иллюстрирует схему получения интерференционного изображения.

При исследовании отдельных цитообъектов обычно анализируют целый ряд денситометрических показателей, позволяющих охарактеризовать их оптико-геометрические особенности. Поскольку исследуются живые функционирующие клетки, такой анализ дает возможность оценивать не только обычные размерные параметры, но и судить о внутриклеточном строении, функциональной активности и метаболических процессах в клетке.

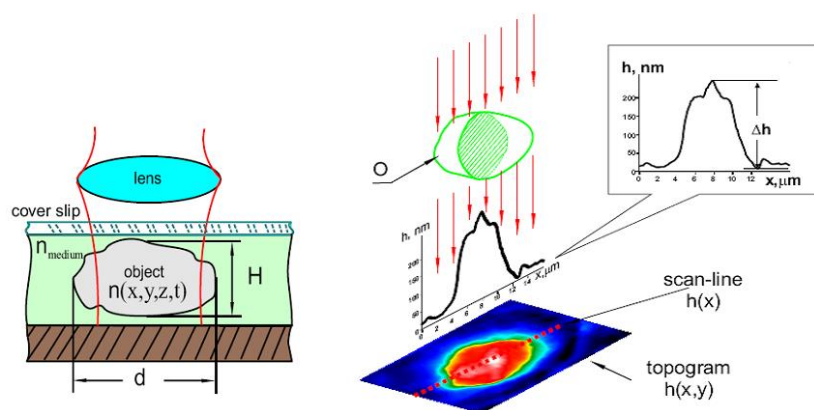


Рисунок 3 – Схема получения интерференционного изображения микрообъекта с помощью интерференционного микроскопа

При исследовании отдельных цитообъектов обычно анализируют целый ряд денситометрических показателей, позволяющих охарактеризовать их оптико-геометрические особенности. Поскольку исследуются живые функционирующие клетки, такой анализ дает возможность оценивать не только обычные размерные параметры, но и судить о внутриклеточном строении, функциональной активности и метаболических процессах в клетке.

Тромбоциты – гетерогенная популяция безъядерных, высокодифференцированных и высокоспециализированных клеток. Процесс активации тромбоцитов неразрывно связан с изменением их формы, образованием псевдоподий, взаимодействием между собой, реакциями высвобождения содержимого гранул, которые регулируются ионами Ca^{2+} при участии гликопротеидов и сократительных белков тромбоцитов [15, 235].

Функционально тромбоциты способствуют поддержанию трофики эндотелиальных клеток, укреплению сосудистой стенки, и, наконец, принимают непосредственное участие в реализации гемостатических реакций (свертывание крови, фибринолиз) в рамках так называемого «тромбоцитарного» гемостаза. Кроме того, тромбоциты являются ключевым компонентом врожденной иммунной системы: установлено наличие на тромбоцитах Toll-подобных рецепторов (TLR) и гликопротеинов (интегрин $\alpha IIb\beta 3$, гликопротеинов Ib-IX, Fc γ RIIa), участвующих во взаимодействии с бактериальными клетками [112, 156, 146, 171].

Исследование системы гемостаза и тромбоцитов, в частности, имеет значение в диагностике целого ряда акушерских осложнений: кровотечений, тромбофилических и тромботических состояний, различных форм ДВС и др. К рутинным методам оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза относят:

- определение (мануально или автоматически) количества тромбоцитов в крови;
- исследование спонтанной и индуцированной адгезии и агрегации тромбоцитов;
- анализ уровня фактора Виллебранда;
- оценка ретракции кровяного сгустка и др. [31, 50].

Существенную помощь в диагностике нарушений тромбоцитарного гемостаза оказывает анализ состояния тромбоцитарных рецепторов на основе проточной цитометрии и электронной микроскопии [199, 201, 202].

Во время беременности наблюдаются количественные и функциональные изменения тромбоцитов, включая умеренное снижение их числа и повышение

активности, что отражает адаптацию системы гемостаза к гестационному процессу [175, 178, 214, 227].

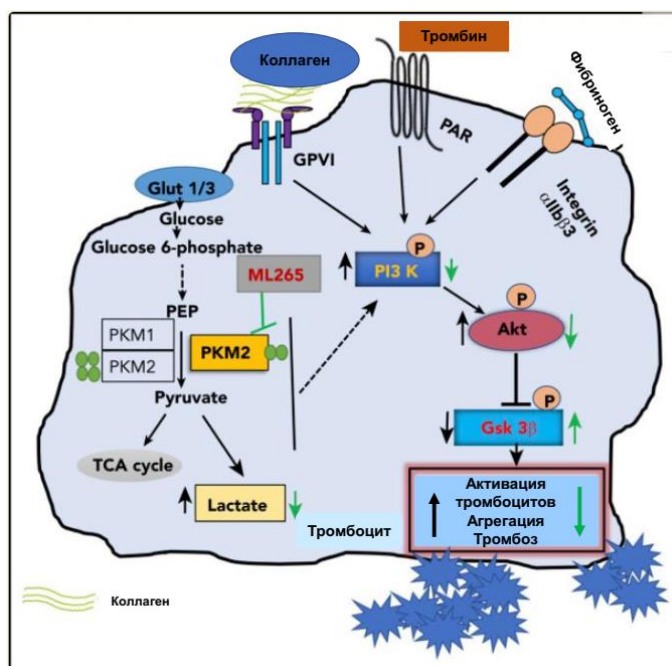
Пристальное внимание в последние годы уделяют морфологии циркулирующих тромбоцитов с использованием различных методов микроскопии (световой, электронной, атомно-силовой). Установлено, что у беременных наблюдаются ультраструктурные изменения, относящиеся к внешнему и внутреннему строению тромбоцитов. Электронно-микроскопический анализ фиксированных тромбоцитов показал образование псевдоподий и мембранный блеббинг, увеличенные поры открытой канальцевой системы [150]. В самих клетках плотно упакованные гранулы и внутренние структуры визуально отличались от снимков тромбоцитов небеременных.

При этом количество α - и лизосомальных гранул значительно увеличилось во время беременности, тогда как количество плотных гранул и митохондрий – уменьшилось [166, 223, 224, 237]. Выявленные изменения в ультраструктуре тромбоцитов связывают с гиперкоагулянтным состоянием тромбоцитарного гемостаза при беременности. Все ультраструктурные изменения затем сохраняются в течение, практически, 2 месяцев после родов.

Глубина изменений в системе гемостаза при физиологической беременности пропорциональна сроку гестации: отмечается постепенный прогрессирующий рост общего коагуляционного потенциала, представляющего собой комплексное взаимодействие факторов свертывания, повышение функциональной активности клеточного звена гемостаза, снижение активности АТ III. Все эти особенности носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы для ограничения кровопотери в родах [92, 127, 197].

Изменение метаболического статуса тромбоцитов зарегистрировано у беременных с наличием различных гестационных осложнений, связанных с развитием патологической гиперкоагуляции и снижением функции антикоагулянтной системы, что приводит к тромбообразованию, в том числе и в маточно-плацентарном комплексе, вследствие взаимодействия

антифосфолипидных антител (АФА) с мембранами тромбоцитов, эндотелием сосудов и фосфолипидосвязанными белками плазмы (Рисунок 4).



Примечание: Glucose – глюкоза; Glut 1/3 - транспортёр глюкозы тип 1/3; Glucose 6-phosphate – глюкозо -6-фосфат; PEP – фосфоенолпируват; PKM1/2 - пируваткиназа M1/2; Pyruvate – пируват; Lactate – лактат; ML265 - ингибитор малых молекул; GPVI - гликопротеин VI; PAR - протеиназа-активируемый рецептор; Integrin – интегрин; PI3 K - фосфатидилинозитол-3-киназа; P – протеиназа; Akt - серин/треонин-специфическая протеинкиназа; Gsk 3β - гликогенсинтаза киназа 3β.

Рисунок 4 – Механизм метаболической регуляции активации тромбоцитов при тромбозе [217]

Патофизиологические механизмы изменения морфофункционального статуса тромбоцитов при прогрессировании тромботических нарушений у беременных связаны с повышением активности внутриклеточных пластических и энергетических процессов, а также увеличение активности фермента глутатионредуктазы (ГР). Выявлена внутриклеточная активация реакций аминокислотного обмена и цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), подавление активности и снижением уровня ряда ферментов: НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ, а также ГР [110, 127, 170, 185, 217].

В патогенезе тромботических нарушений, связанных с дефицитом протеинов С и S, следует учитывать сложные и неоднозначные взаимоотношения

компонентов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, реализуемые через многомолекулярные взаимодействия. Протеин С как ключевой естественный антикоагулянт способен оказывать и прямое и косвенное влияние на функциональную активность тромбоцитов.

Инактивируя факторы Va и VIIIa, APC уменьшает количество образующегося тромбина, представляющего собой одного из самых мощных агонистов тромбоцитов. Тромбин, связываясь посредством протеазоактивированных рецепторов (PAR1, PAR4) на мембране тромбоцитов, вызывает их активацию, изменение формы, секрецию гранул и агрегацию. Ограничивая выработку тромбина, APC косвенно подавляет активацию тромбоцитов [111, 208].

В то же время возможна реализация и прямого воздействия APC на функциональное состояние тромбоцитов через присутствующих на их мембране рецепторов AroER2 и GPIIb-V-IX, что, в свою очередь, должно оказывать определенное подавляющее воздействие на клетки, уже активированные тромбином [130, 192].

В условиях дефицита PC происходит нарушение процесса физиологической регуляции активационного статуса тромбоцитов, сопровождающееся индукцией тромбобразования и развитием различных тромботических событий. Таким образом, при дефиците протеина С формируется нарушение регуляции тромбоцитарного звена гемостаза, что обосновывает необходимость оценки морфофункционального состояния тромбоцитов с использованием современных методов, в том числе с применением количественного фазового имиджинга.

Представленные данные дают основание заключить, что для оценки тяжести осложнений беременности, прогноза течения физиологической беременности и исходов родов, необходимо и целесообразно исследовать параметры сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, и на их основе осуществлять лабораторный контроль за эффективностью и патогенетически обоснованной коррекцией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО (зав. кафедрой – д.м.н., профессор В.А. Аксененко) ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (ректор – к.м.н., доцент В.Н. Мажаров), в ГБУЗ СК «Ставропольском краевом клиническом перинатальном центре» (г. Ставрополь), ГБУЗ СК «Ставропольском краевом клиническом перинатальном центре №1» (г. Ставрополь), в Сети медицинских центров «СМ-Клиника» (г. Москва) и в лаборатории биомедицинских методов исследований (зав. лабораторией – д.м.н., профессор И.А. Василенко) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (г.Москва) с 2020 по 2023 годы.

В исследование включены 90 женщин. Основную группу составили 40 беременных с подтвержденным дефицитом естественных антикоагулянтов, из них: 29 беременных (группа 1) - прошли курс прегравидарной подготовки препаратами НМГ, которые применяли в течение всей беременности и 6 недель после родов, и 11 беременных (группа 2), которые на прегравидарном этапе не получали НМГ.

Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности (группа 3), обследованных в I, II и III триместрах гестации.

Дополнительно в исследование включены 20 небеременных женщин репродуктивного возраста (группа 4).

Критерии включения в группы 1 и 2:

- возраст от 18 до 45 лет;
- одноплодная беременность;
- лабораторно подтвержденный дефицит протеина С или протеина S;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

У пациенток основной группы дополнительно оценивали клинико-анамнестические характеристики, включая особенности семейного и акушерского анамнеза. В частности, анализировали наличие венозных тромбоэмболических

осложнений у родственников первой линии в возрасте до 50 лет, а также отягощенного акушерского анамнеза (привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, тяжелая преэклампсия, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты).

Критерии исключения из групп 1 и 2:

- возраст до 18 лет и старше 45 лет;
- многоплодная беременность;
- врожденные пороки развития женских половых органов;
- хромосомные аномалии и пороки развития плода;
- онкологические заболевания;
- другие тромбофилии высокого риска;
- острые и хронические воспалительные, аутоиммунные и заболевания печени, способные влиять на систему гемостаза;
- отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в группу 3:

- возраст женщин от 18 до 45 лет;
- одноплодная беременность;
- неотягощенный акушерский и семейный анамнез;
- отсутствие клинических и инструментальных признаков осложненного течения беременности;
- отсутствие лабораторных признаков тромбофилии высокого риска и терапии, влияющей на систему гемостаза;
- подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения группы 3:

- возраст до 18 лет и старше 45 лет;
- многоплодная беременность;
- врожденные пороки развития женских половых органов;
- хромосомные аномалии и пороки развития плода;
- онкологические заболевания;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания;

- воспалительные, аутоиммунные заболевания и заболевания печени, способные влиять на систему гемостаза;

- прием антикоагулянтов, антиагрегантов;

- отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в группу 4:

- небеременные женщины репродуктивного возраста (18–45 лет);

- отсутствие тромбофилий высокого риска;

- неотягощенный наследственный и акушерский анамнез;

- отсутствие антикоагулянтной или антиагрегантной терапии;

- наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения из группы 4:

- возраст до 18 лет и старше 45 лет;

- тяжелые экстрагенитальные заболевания;

- воспалительные, аутоиммунные заболевания и заболевания печени;

- прием гормональных контрацептивов;

- онкологические заболевания;

- отказ от участия в исследовании.

Тип исследования – проспективное исследование с продольным наблюдением.

Исследование было одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России (протокол №97 от 15 апреля 2021 года).

Все пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям: «Нормальная беременность» (2021, 2023 гг.), «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (2021 г.) и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022 г.).

Оценку факторов риска развития ВТЭО при обследовании беременных проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Венозные

осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (Приложение Г3, 2022 г.).

Таблица 3 – Шкала оценки факторов риска ВТЭО при беременности

Предшествующие факторы риска	Баллы
Предшествующее ВТЭО (за исключением однократного эпизода, связанного с большим хирургическим вмешательством)	4
Предшествующее ВТЭО, спровоцированное большим хирургическим вмешательством	3
Подтвержденное наличие тромбофилии высокого риска	3
Сопутствующие заболевания, например, онкологическое заболевание; пароксизмальная ночная гемоглобинурия, протезированные клапаны, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет I типа с нефропатией; серповидноклеточная анемия; наркомания с внутривенным введением наркотиков в настоящее время	3
Семейный анамнез неспровоцированной или связанное с воздействием эстрогена ВТЭО у родственника первой степени родства	1
Известная тромбофилия низкого риска (без ВТЭО)	1 _a
Возраст (> 35 лет)	1
Ожирение	1 или 2 _b
≥ 3 родов	1
Курение	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей тяжелой степени	1
Преэклампсия во время текущей беременности	1
ВРТ/ЭКО (только антенатально)	1
Многоплодная беременность	1

Продолжение Таблицы 3

Кесарево сечение в родах	2
Плановое кесарево сечение	1
Вагинальное оперативное родоразрешение, в т.ч. с применением ротационных акушерских щипцов	1
Продолжительные роды (> 24 часов)	1
Послеродовое кровотечение (> 1 литра или переливание крови)	1
Преждевременные роды < 37 ₊₀ недели при данной беременности	1
Мертворождение в настоящую беременность	1
Любая хирургическая процедура во время беременности или послеродового периода, (за исключением наложения швов на промежность сразу после родов), например, аппендэктомия, послеродовая стерилизация	3
Неукротимая рвота	3
СГЯ (только первый триместр)	4
Системная инфекция в настоящее время	1
Ограничение подвижности, обезвоживание	1

2.1. Методы инструментально-лабораторного обследования

Всем беременным централизованно проводили генетический анализ генов факторов и компонентов системы гемостаза методом real-time полимеразной цепной реакции (ПЦР). В работе использовали детектирующий амплификатор ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2007/01250) [43].

Были исключены другие тромбофилии высокой степени риска ВТЭО (гомозиготная мутация гена фактора II (протромбина) F2 G20210A, гомозиготная мутация гена фактора V (Мутация Лейден F5 G1691A), сочетание гетерозиготных

мутаций факторов V (Лейден) и II (протромбина), дефицит антитромбина III, АФС (определение волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к бета -2- гликопротеину в крови дважды с интервалом 12 недель).

Определение концентрации протеина С в плазме крови осуществляли с помощью хромогенного метода, концентрации свободного протеина S – клоттинговым методом. Диагноз дефицита у беременных 1 и 2 групп устанавливали для дефицита протеина С (активность менее 65%), дефицита протеина S (количество менее 55%).

Исследование системы гемостаза

Оценку коагуляционного гемостаза проводили на коагулографе Helena AC-4 (HELENA BioSciences Europe, Великобритания) с использованием соответствующих реактивов (HELENA BioSciences Europe, Великобритания) [43].

Показателями состояния плазменного звена служили активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена (ФГ), международное нормализованное отношение (МНО), Д-димер. Рутинные коагуляционные тесты использовали в качестве базового этапа лабораторной оценки плазменного звена гемостаза и сравнительной основы для последующего сопоставления с результатами интегральных методов исследования.

Функциональную активность тромбоцитов оценивали в тесте импедансной агрегатометрии с использованием анализатора агрегации тромбоцитов «CHRONO-LOG 700», в качестве индуктора агрегации использовали раствор аденозиндифосфата (АДФ) концентрации 0,5 мкМоль [47]. Проведение агрегатометрии позволяло оценить функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза и использовать полученные данные в качестве сравнительной основы при анализе морфоденситометрических показателей тромбоцитов, определяемых методом QPI.

Такой подход позволял определить, в какой степени стандартные показатели отражают изменения гемостаза у беременных с дефицитом протеинов

С и S и обладают ли тест тромбодинамики и QPI дополнительной диагностической ценностью.

Методы оценки состояния плацентарного комплекса

Состояние внутриутробного плода оценивали при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией и кардиотокаграфии (КТГ). Сердечную деятельность плода оценивали кардиотокографией на аппарате SonicaidTeamCare/Trend. КТГ плода проводили с 28 недель беременности до родоразрешения с частотой 2 раза в неделю в случаях ЗРП с невыраженными нарушениями доплерографических показателей (ПИ в ПА и МА >95-го перцентиля и/или ЦПО <5-го перцентиля, ПИ в СМА <5-го перцентиля) и/или маловодия и 1-2 раза в день при ЗРП с нулевым или реверсным диастолическим кровотоком. Результаты оценивали по шкале FIGO, выделяя нормальный, сомнительный и патологический типы кардиотокографических кривых.

Плацентарные нарушения диагностировали соответственно критериям Dawes-Redman (Доуза-Редмана), в качестве основного параметра использовали кратковременную вариабельность (short term variation) STV; спонтанные повторные децелерации; нестрессовый тест - наличие акцелераций, обусловленных движением плода. Тест считался положительным (реактивным, нормальным), если в течение 20 мин наблюдения на КТГ регистрировались не менее двух акцелераций. Патологическими параметрами считали STV менее 2,6 мс независимо от срока беременности, и STV менее 3 мс в сроке 29 и более недель.

Ультразвуковое исследование проводили в режиме реального времени на аппарате экспертного класса Voluson 730 Expert (General Electric Medical Systems) с цветным доплеровским картированием [43]. При этом оценивались ОЖ (окружность живота), ОГ (окружность головы), БПР (бипариетальный размер), ДБ (длина бедра), ПМП (предполагаемая масса плода) с целью диагностики ЗРП (задержки роста плода), измерение максимального вертикального кармана (МВК) амниотической жидкости с целью диагностики маловодия [46]. Маловодие

устанавливали при значениях МВК жидкости менее 2 см, при значении индекса амниотической жидкости менее 5 см.

УЗИ плода проводили каждые 2 недели с ЗРП; доплерографию - 1-2 раза в неделю при ЗРП в сочетании с невыраженными нарушениями показателей доплерографии и/или маловодием; каждые 24 часа при ЗРП с нулевым или реверсным диастолическим кровотоком.

При диагностике ЗРП использовали критерии Международного консенсуса протокола Delphi:

ПИ (пульсационный индекс) АП (артерий пуповины), МА (маточных артерий) до 32 недель, ПИ АП, ПИ СМА (средней мозговой артерии), ЦПО (церебро-плацентарное отношение) с 32 нед беременности 1-2 раза в неделю. Выделяют абсолютные и относительные критерии диагностики ранней и поздней ЗРП. Абсолютными критериями ранней (до 32 недель беременности) формы ЗРП считали ОЖ и/или ПМП менее 3-го перцентиля или нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины. Относительными критериями при этом сроке беременности являются ОЖ и/или ПМП менее 10-го перцентиля в сочетании с ПИ в МА более 95-го перцентиля и/или ПИ в АП более 95-го перцентиля [32].

При поздней (более 32 недель беременности) ЗРП абсолютными критериями являются – ОЖ и/или ПМП менее 3-го перцентиля. К относительным критериям при этом сроке относятся ОЖ и/или ПМП менее 10-го перцентиля, замедление динамики прироста ОЖ и/или ПМП, пересекающие более двух квартилей на перцентильных графиках роста. ЦПО менее 5-го перцентиля или ПИ в АП более 95-го перцентиля [32].

Оценка состояния новорожденного

Оценку состояния новорожденного проводили в соответствии со шкалой Апгар на 1-й и 5-й минуте, определяли массу плода и ростовые параметры, осуществляли комплексное клиничко-лабораторное обследование [43].

На 3-5 сутки жизни ребенка новорожденного осматривал невропатолог и предоставлял заключение о неврологическом статусе, на УЗ-аппарате Philips HD-15, датчики L 5-10 и С 3-6 проводили нейросонографию [43].

2.2. Дополнительные методы исследования

Оценка состояния гемостаза с помощью теста пространственной тромбодинамики

Тест тромбодинамики – это глобальный тест исследования гемостаза, позволяющий регистрировать динамику формирования фибринового сгустка во времени и пространстве. Тест зарекомендовал себя как высокочувствительный при гипер- и гипокоагуляционных нарушениях гемостаза, а также в процессе контролирования антикоагулянтной терапии.

Тест тромбодинамики использовали для оценки пространственно-временной динамики формирования фибринового сгустка и выявления признаков гиперкоагуляции, которые могут не отражаться рутинными коагуляционными тестами.

В работе для исследования использовали пробирки объемом 2,7 мл с цитратом натрия 3,2%. Значение для получения корректных результатов при выполнении теста важен преаналитический период: кровь забирают натощак, перед очередным введением антикоагулянтов/приема антиагрегантов в случае их постоянного приема через 12 часов после приема антикоагулянта, первую порцию крови (1-2 мл) сливают в другую пробирку, затем наполняют кровью пробирку с цитратом натрия.

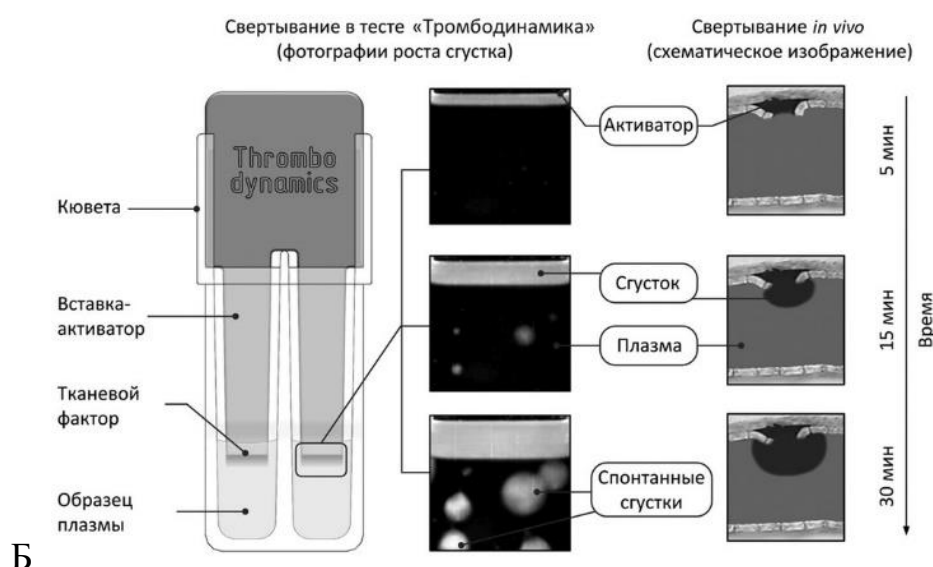
Пробы крови центрифугировали в течение 15 мин при оборотах в 16 x 1000 g, затем отбирали 1000 мкл верхнего слоя плазмы, помещали в эппендорфы с последующим повторным 5 минутным центрифугированием при 10 x 1000 g. Далее собирали 500 мкл верхнего слоя плазмы переносили в эппендорфы и направляли на исследование, или, при необходимости, замораживали при -20°C.

Постановка теста тромбодинамики

Для исследования состояния гемостаза использовали лабораторную систему «Thrombodynamics analyzer system T-2» (Рисунок 5).



А



Б

Рисунок 5 – Внешний вид лабораторной диагностической системы «Thrombodynamics analyzer system T-2» (А); Процесс имитации свертывания крови в условиях *in vivo*: схема поэтапного роста тромба (Б)

В программу вносили дату исследования, фамилию, имя, отчество и возраст беременной, номер карты. В специальные отсеки анализатора помещали белые эппендорфы с реагентами компании-производителя «Нemasоге» – по 2 эппендорфа на каждого пациента.

Из 500 мкл плазмы забирали объем в 120 мкл с помощью автоматической пипетки и переносили в белые эппендорфы, размещенные в анализаторе, чтобы плазма полностью покрывала реагент на дне эппендорфа, инкубировали в течение

3 мин. По завершении инкубации плазму трижды пипетировали, чтобы удостовериться, что весь реагент растворился, далее плазму в полном объеме (120 мкл) из белого эппендорфа переносили в фиолетовый. После 10-кратного пипетирования весь объем (120 мкл) плазмы с реагентом переносили в двухканальную кювету. В кювету вводили вставку-активатор, на которую нанесено специальное покрытие, в составе которого белок тканевой фактор и липиды. Вставка-активатор запускала процесс образования фибринового сгустка.

Для анализа состояния гемостаза использовали параметры, отражающие пространственную динамику роста фибринового сгустка и спонтанное тромбообразование:

- время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором (**Tlag (мин)**);
- начальная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2–6 минут после начала роста сгустка (**Vi (мкм/мин)**);
- средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в течение 15–25 минут после начала роста сгустка (**V (мкм/мин)**);
- стационарная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15–25 минут после начала роста сгустка (**Vst (мкм/мин)**);
- время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, не имеющим контакта со вставкой-активатором (**Tsp (мин)**);
- размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором (**CS (мкм)**);
- плотность сгустка – оптический показатель, рассчитывается по интенсивности рассеяния света образующимся фибриновым сгустком – пропорционален плотности фибриновой сети (**D (усл.ед.)**).

Следует отметить, что для параметров тромбодинамики отсутствуют стандартизированные референсные значения для различных сроков беременности. В этой связи интерпретация результатов у беременных возможна преимущественно на основе сравнительного анализа с контрольной группой с физиологическим течением беременности, сопоставимой по срокам гестации.

Количественный фазовый имиджинг тромбоцитов

Технология количественного фазового имиджинга (Quantitative Phase Imaging – QPI) позволяет получить 3D визуализацию и количественную характеристику живых клеток и субклеточных структур в режиме реального времени с использованием компьютерных лазерных интерференционных микроскопов.

Получение плазмы, обогащенной тромбоцитами

Забор цельной венозной крови производили у всех обследуемых лиц из кубитальной вены в объеме 6 мл в вакуумные пробирки с К⁺ЭДТА (основанием для выбора данного антикоагулянта послужили сведения о его использования для лабораторных исследований плазмы, обогащенной тромбоцитами, и полученные ранее результаты визуализации тромбоцитов, заготовленных с данным антикоагулянтом). Путем центрифугирования в режиме 1000 об/мин в течение 10 минут получали плазму, обогащенную тромбоцитами, которую использовали для исследований QPI. Исследование проводили в течение 40-60 мин после забора крови при комнатной температуре.

Технология количественного фазового имиджинга (QPI)

Для визуализации тромбоцитов и количественной оценки их морфоденситометрических показателей использовали безреагентную технологию количественного фазового имиджинга (QPI).

Аппаратурной реализацией метода служил отечественный аппаратно-программный комплекс МИМ 340 (ООО «Швабе») с лазером ($\lambda=532$ нм). При использовании объектива x20, за счет оригинальной оптической системы достигали разрешающей способности по вертикали 0,1 нм, по горизонтали – 15 нм (Рисунок 6) [47].

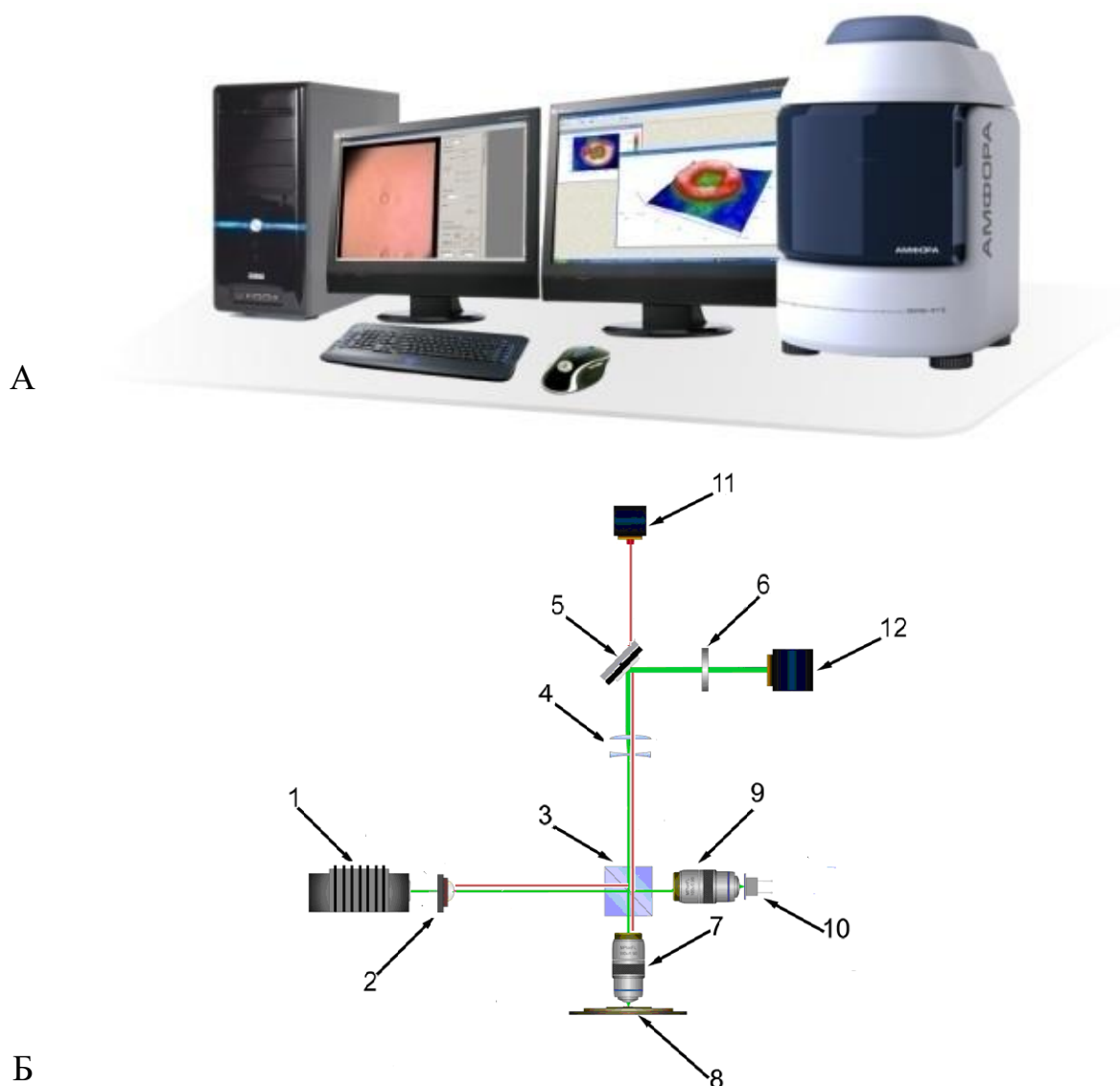


Рисунок 6 – Внешний вид аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе») (А); Оптическая схема микроскопа МИМ-340 (Б). 1 – лазер, 2 – светодиод (белый свет), 3 – светоделитель; 4 – тубусная линза; 5 – поворотное зеркало; 6 – проектив; 7 – микрообъектив предметного плеча; 8 – исследуемый объект; 9 – микрообъектив опорного плеча; 10 – фазовый модулятор; 11 – цифровая камера навигационного канала; 12 – цифровая камера измерительного канала

В микроскопе МИМ используются два оптических канала (белого света и лазер). Это дает возможность исследователю работать в 2 режимах: навигационном режиме для поиска необходимого объекта и измерительном [6].

На Рисунке 5 представлена оптическая схема микроскопа МИМ. Оптический путь навигационного канала обозначен красными линиями, оптический путь измерительного канала – зелеными [6].

Через изучаемый объект проходит плоский волновой фронт. Оптическая неоднородность внутренних структур объекта вызывает локальные задержки фазы волнового фронта. Интерферометр определяет величину полученной задержки, совмещая искомую световую волну с опорной, отраженной от подложки. На основании этого вычисляют функцию $\Delta\varphi(x, y, z, t)$.

3D-реконструкция функции $\Delta\varphi(x, y, z)$ и является фазово-интерференционным функциональным изображением, где информация представлена в виде распределения количественного параметра — разности фаз $\Delta\varphi(x, y)$ световой волны, связанной с оптической плотностью исследуемого объекта и выраженной в нанометрах [8].

Для наглядной визуализации внутренней архитектоники изучаемого цитообъекта использовали программу Visualizer с возможностью градиентной фильтрации изображения, что позволяет получить детальный портрет с выделением областей различной крутизны рельефа [47].

Метод QPI использовался для количественной оценки морфоденситометрических характеристик тромбоцитов (диаметр, периметр, фазовая высота, объём, площадь, оптическая плотность, морфология, рельеф клеток и др.), что позволяло оценить их структурное состояние и сопоставить полученные данные с функциональной активностью, определяемой методом агрегатометрии.

2.3. Методы лечения

При назначении терапии на прегравидарном этапе учитывали наличие подтвержденной по результатам обследования совместно с гематологом тромбофилии высокой степени риска ВТЭО (дефицит протеина С/дефицит протеина S) в сочетании с отягощенным наследственным анамнезом и привычным невынашиванием, преждевременными родами, ЗРП, ПОНРП [13]. Рекомендации «Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute

Management. Green-top Guideline No. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015».

В соответствии с назначением НМГ вводили в подкожную клетчатку передней брюшной стенки 1 раз в сутки с соблюдением равных промежутков времени между инъекциями. Дозу подбирали индивидуально, в зависимости от массы тела пациентки [13]. При массе тела менее 50 кг – Эноксапарин натрия 20 мг; Надропарин кальция – 2850 ЕД; 51-90 кг – 40 мг и 3800 ЕД, соответственно; 91-130 кг – 60 мг и 5700 ЕД, соответственно; 130-170 кг – 80 и 7600, соответственно; более 170 кг – 0,6 мг/кг в сутки и 42 ЕД/кг в сутки, соответственно.

В последующем применение НМГ продолжали после наступления беременности под обязательным контролем ультразвукового исследования органов малого таза для выяснения маточной локализации плодного яйца и отсутствия участков отслойки хориона.

Терапию НМГ проводили совместно с гематологом до родов и в течение не менее 6 недель после родов. Ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг/сут назначали с 12 до 36 недель беременности пациенткам высокого риска акушерских осложнений в соответствии с клиническими рекомендациями. Показатели функциональной активности тромбоцитов (агрегатометрия, QPI) использовали в качестве дополнительного инструмента оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза.

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ SPSS Statistics 21.0. При анализе и обобщении изучаемых показателей рассчитывали средние арифметические величины (M) и значения стандартного отклонения (σ), медианы (Me) и значения 1 и 3 квартилей ($LQ;UQ$).

В рисунках с использованием диаграмм размаха границами боксплота служили 25-й и 75-й перцентили. Корреляционные связи между показателями оценивали с помощью коэффициента Спирмена (r). Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока.

Отношение шансов (ОШ) для анализируемых факторов риска рассчитывали по формуле в соответствии с данными таблицы сопряженности и определяли 95% доверительный интервал (ДИ).

Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группах проводили по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий использовали U-тест Манна-Уитни, точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости Статистические различия между группами оценивали при помощи U-теста Манна-Уитни, точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости для всех видов анализа принимали $p < 0,05$ [43].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Проанализированы результаты обследования 70 беременных: 40 – с отягощенным акушерским (привычное невынашивание, тромбоз сосудов пуповины, антенатальная гибель плода, рождение детей с ЗРП, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), отягощенным наследственным анамнезом (случаи острых сердечно-сосудистых и мозговых событий, ВТЭО до 50 лет у родственников первой линии родства) и тромбофилией высокой степени риска (дефицит протеинов С и S) [47].

В зависимости от проведения прегравидарной подготовки пациентки с дефицитом протеинов С и S были разделены на две группы:

группа 1 (n=29) — пациентки, получавшие низкомолекулярные гепарины (НМГ) на прегравидарном этапе с последующим продолжением терапии в течение беременности и в течение 6 недель после родов;

группа 2 (n=11) — пациентки, не получавшие НМГ на прегравидарном этапе; терапия НМГ назначалась с ранних сроков беременности и продолжалась в течение беременности и 6 недель послеродового периода [3].

Пациентки с дефицитом протеина С, протеина S или их сочетанием рассматривались как единая группа тромбофилии высокого риска и не подразделялись на подгруппы в зависимости от типа дефицита.

Группу сравнения (группа 3) составили 30 пациенток с физиологическим течением беременности.

Контрольную группу (группа 4) составили 20 небеременных женщин в возрасте от 18 до 45 лет.

Средний возраст обследованных в клинических группах достоверно не отличался и составлял в 1 и 2 группах - $35,3 \pm 2,7$ и $33,9 \pm 3,9$ против $33,5 \pm 4,2$ лет в группе 3 и $31,7 \pm 3,2$ лет в группе 4 ($p > 0,05$) (Рисунок 7).

Во всех группах большинство беременных находились в возрастном диапазоне 26-35 лет. Доля беременных в возрасте ≥ 30 лет составила 67% в

группах 1 и 2 и 36,7% в группе 3. Учитывая, что возраст матери старше 30 лет рассматривается как фактор повышенного риска развития плацентарных нарушений (клинические рекомендации «Венозные осложнения во время беременности и в послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия», 2022), полученные различия могут иметь клиническое значение.

В то же время следует отметить, что женщины в возрасте старше 35 лет преобладали в группах 1 и 2 по сравнению с беременными группы 3 (ОШ 4,74; 95%ДИ 1,15-19,55 ($p < 0,05$) и ОШ 2; 95%ДИ 0,29-13,94 ($p > 0,05$)).

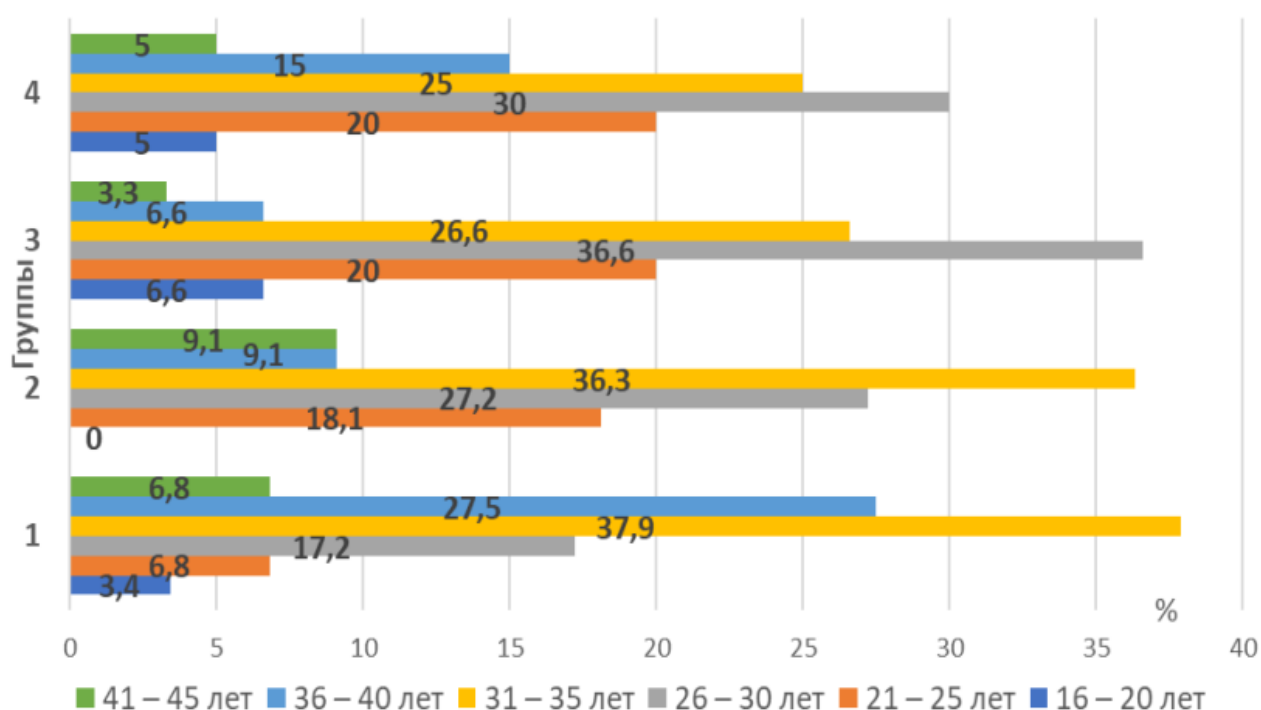


Рисунок 7 – Возрастной состав обследованных беременных

Анализ антропометрических показателей и ИМТ не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Установлено, что избыточную массу тела (ИМТ > 25) имели 9 (31,0%) беременных группы 1 и 2 (18,2%) - группы 2, а также 2 (6,7%) - группы 3, т.е. отношение шансов по данному показателю у беременных 1 и 2 групп по сравнению с беременными группы 3 составило: ОШ 2,25; 95%ДИ 0,65-7,79 ($p > 0,05$) и ОШ 1,11; 95%ДИ 0,18-6,78 ($p > 0,05$). Дефицит

массы тела (ИМТ<18,5) выявлен у 2 (5,0%) беременных группы 1 и 1 (3,3%) – группы 3. Остальные имели нормальную массу тела (Таблица 4).

В группах 1 и 2 высшее образование имели 44,8 и 54,5% пациенток, среднее специальное – 33,9 и 27,2% и среднее – 17,2 и 18,1% (Таблица 5). В группе 3 - 50, 36,6 и 13,3%, соответственно.

К служащим относили себя 55,1% пациенток в группе 1, 10,3% были рабочими, 17,2% – учащимися и практически столько же (17,2%) - неработающими. В группе 2 эти социальные показатели составляли 63,6, 9, 9, и 18,1%. В группе 3 - 63,4, 13,3, 13,3 и 10% беременных. 86,2% беременных группы 1, 81,8% - второй и 83% - третьей группы состояли в браке.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей и индекса массы тела в клинических группах (M±σ)

Показатель	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=20)
Рост, см	163±22,8	165±20,9	164±17,1	162±11,4
Масса тела, кг	63,7±24,6	64,9±23,7	62,3±24,1	60,9±19,5
ИМТ, кг/м ²	24,2±11,3	22,6±9,5	22,1±7,9	22,1±6,2
Примечание: p>0,05 статистически значимых различий между группами не выявлено.				

Большинство обследованных всех групп проживали в городской черте, в сельской местности только 10,3%, 36,3 и 20% беременных групп 1, 2 и 3, соответственно. Можно констатировать, что обследованные нами беременные по возрасту, уровню образования и социальному положению между собой были сопоставимы [63].

Таблица 5 – Распределение по уровню образования, характеру трудовой деятельности и социальному положению

Показатель	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=30)		Группа 4 (n=20)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Образование:								
Высшее	13	44,8	6	54,5	15	50,0	11	55
Среднее профессиональное	11	37,9	3	27,2	11	36,6	5	25
Среднее	5	17,2	2	18,1	4	13,3	4	20
Служащие	16	55,1	7	63,6	19	63,3	11	55
Рабочие	3	10,3	1	9	4	13,3	4	20
Учащиеся	5	17,2	1	9	4	13,3	3	15
Домохозяйки	5	17,2	2	18,1	3	10	2	10
Условия проживания								
Город	26	89,6	7	63,6	24	80	16	80
Село	3	10,3	4	36,3	6	20	4	20
Состоят в браке	25	86,2	9	81,8	25	83,3	17	85
Не состоят в браке	4	13,8	2	18,1	5	16,6	3	15
Примечание: $p > 0,05$ статистически значимых различий между группами не выявлено.								

Анализ клинико-anamнестических данных не выявил значимых различий по имеющимся соматическим заболеваниям у женщин в группах 1, 2 и 3 ($p > 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Структура экстрагенитальных заболеваний у обследованных

Заболевания	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=30)		Группа 4 (n=20)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	
Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	6	20,6	3	27,2	7	23,3	3	15	$P_{1-3}=0,807$ $P_{2-3}=0,795$ $P_{4-3}=0,427$
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	9	31	2	18,2	2	6,7	1	5	$P_{1-3}=0,101$ $P_{2-3}=0,294$ $P_{4-3}=0,336$
Болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия)	4	13,7	2	18,1	5	16,6	3	15	$P_{1-3}=0,759$ $P_{2-3}=0,970$ $P_{4-3}=0,875$
Болезни органов пищеварения (панкреатит, гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.)	3	10,3	2	18,1	5	16,6	5	25	$P_{1-3}=0,479$ $P_{2-3}=0,910$ $P_{4-3}=0,471$
Болезни мочеполовой системы (пиелонефриты)	2	6,8	1	9,1	2	6,6	2	10	$P_{1-3}=0,972$ $P_{2-3}=0,792$ $P_{4-3}=0,671$
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5	17,2	3	27,2	1	3,3	0	0	$P_{1-3}=0,078$ $P_{2-3}=0,023$

Анемия диагностирована у беременных группы 1 в 20,6% случаев (ОШ 0,86; 95%ДИ 0,25-2,94 ($p>0,05$)), во 2 – у 27,2% (ОШ 1,23; 95%ДИ 0,26-5,94 ($p>0,05$)), в группе 3 – у 23,3% беременных ($p>0,05$).

О заболеваниях эндокринной системы (гипотиреоз, диффузно-токсический зоб, ожирение) сообщили 31% беременных группы 1 (ОШ 2,95; 95%ДИ 0,79-10,89 ($p>0,05$)), 27,2% - 2 (ОШ 2,45; 95%ДИ 0,45-13,26 ($p>0,05$)) и 13,3% беременных группы 3 ($p>0,05$).

Болезни системы кровообращения, включая артериальную гипертензию, были зарегистрированы в 13,7% (ОШ 0,8; 95%ДИ 0,19-3,33 ($p>0,05$)) и 18,1% (ОШ 1,11; 95%ДИ 0,18-6,78 ($p>0,05$)) в группах 1 и 2 у беременных с тромбофилиями, в 16,6% случаев, соответственно, у беременных группы 3.

Заболевания органов пищеварения встречались у 10,3 (ОШ 0,58; 95%ДИ 0,12-2,67 ($p>0,05$)) и 18,1% (ОШ 1,11; 95%ДИ 0,18-6,78 ($p>0,05$)) беременных с тромбофилиями (группа 1 и 2, соответственно) и 16,6% группы сравнения - 3 ($p>0,05$). Болезни мочеполовой системы в анамнезе были у 6,8 (ОШ 1,04; 95%ДИ 0,14-7,90 ($p>0,05$)) и 9,1% (ОШ 1,4; 95%ДИ 0,11-17,17 ($p>0,05$)) беременных в группах 1 и 2, у 6,6% - в группе 3 ($p>0,05$).

На варикозное расширение вен нижних конечностей предъявляли жалобы 17,2% беременных в группе 1 (ОШ 6,04; 95%ДИ 0,66-55,30 ($p>0,05$)), 27,2% - во 2 (ОШ 10,76; 95%ДИ 0,99-119,25 ($p>0,05$)) и 3,3% - в группе 3 ($p<0,05$).

Следует отметить, что для беременных групп 1 и 2 была характерна полиморбидность: одно экстрагенитальное заболевание встречалось только у 17,5% беременных 1 и 2 групп с наследственной тромбофилией, два – у 27,5%, а 3 и более – у 22,5% беременных.

Характер менструальной функции обследованных представлен в Таблице 7.

Возраст менархе во всех группах был сопоставим 13,3, 13,4, 13,1 и 13,4 лет, менструальный цикл, в основном, был регулярным с продолжительностью 27,9, 27,7, 28,1 и 28,5 дней. Длительность менструаций составляла 4,9, 4,6, 4,5 и 4,7 дней, в группах 1, 2, 3, 4, соответственно ($p>0,05$).

Таблица 7 – Особенности менструальной функции у обследованных ($M \pm \sigma$)

Характеристика менструальной функции	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=20)
Менархе, лет	13,3±1,1	13,4±1,3	13,1±0,5	13,4±0,8
Длительность менструального цикла, дней	27,9±4,1	27,7±2,4	28,1±3,5	28,5±1,3
Длительность менструаций, дней	4,9±1,2	4,6±1,3	4,5±1,1	4,7±1,4
Скудные менструации	2 (6,8%)	1 (9,1%)	5 (16,7%)	4 (20%)
Умеренные менструации	17 (58,6%)	4 (36,3%)	18 (60%)	12 (60%)
Обильные менструальные кровотечения	10 (34,4%)	6 (54,5%)	7 (23,3%)	4 (20%)
Дисменорея	13 (44,8%)	7 (63,6%)	5 (16,7%)	2 (10%)
Начало половой жизни, лет	17,5±2,7	18,3±2,4	19,3±2,5	18,7±2,1
Примечание: $p > 0,05$ статистически значимых различий между группами не выявлено.				

Жалобы на обильные менструальные кровотечения предъявляла каждая третья беременная первой группы, половина - второй, 23,3% группы 3 и каждая пятая в группе 4, дисменорею – 44,8%, 63,6%, 16,7% и 10%, соответственно.

Возраст начала сексуальных отношений у обследованных пациенток в среднем составлял 17 – 18 лет.

Частота и структура гинекологических заболеваний представлена в Таблице 8.

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза были диагностированы практически у трети беременных с тромбофилиями в группе 1 ($p_{1-3}=0,045$) (ОШ 4,05; 95%ДИ 0,97-16,91 ($p > 0,05$)) и группе 2 ($p_{2-3}=0,047$) (ОШ 5,14; 95%ДИ 0,93-28,5 ($p > 0,05$)). Лейомиома тела матки наблюдалась в 3,4 и 18,1% случаев у беременных первой и второй групп, в 3,3% - в группе 3 ($p > 0,05$), доброкачественные опухоли яичников – 6,8, 9,1 % и 3,3% ($p > 0,05$).

Таблица 8 – Структура гинекологических заболеваний у обследованных

Заболевания	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=30)		Группа 4 (n=20)		P
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	9	31	4	36,3	3	10	3	15	$P_{1-3}=0,045$ $P_{2-3}=0,047$ $P_{4-3}=0,595$
Вульвовагинит	3	10,3	1	9,1	1	3,3	1	5	$P_{1-3}=0,285$ $P_{2-3}=0,449$ $P_{4-3}=0,769$
Доброкачественные опухоли яичников	2	6,8	1	9,1	1	3,3	1	5	$P_{1-3}=0,534$ $P_{2-3}=0,449$ $P_{4-3}=0,769$
Лейомиома тела матки	1	3,4	2	18,1	1	3,3	3	15	$P_{1-3}=0,981$ $P_{2-3}=0,106$ $P_{4-3}=0,137$

Установлено, что в анамнезе более двух беременностей было у всех 100% женщин первой и второй групп (Таблица 9).

Таблица 9 – Число беременностей у обследованных

Число беременностей	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=30)		Группа 4 (n=20)		P
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
2	14	48,2	3	27,2	26	86,6	4	20	$P_{1-3}=0,002$ $P_{2-3}<0,001$ $P_{4-3}<0,001$
3	9	31	4	36,3	3	10	2	10	$P_{1-3}=0,045$ $P_{2-3}=0,047$ $P_{4-3}=1,000$
4	4	13,7	3	27,2	1	3,3	0	0	$P_{1-3}=0,150$ $P_{2-3}=0,023$
5 и >	2	6,8	1	9,1	0	0	0	0	

Как видно из представленных данных, 3 и более беременности в анамнезе имели около половины беременных группы 1 и более 70% - группы 2.

При анализе акушерско – гинекологического анамнеза установлено, что искусственные аборты были у 20,6% и 27,2% беременных первой и второй групп против 16,6% и 15% в группах 3 и 4 ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Все (100%) пациентки 1 и 2 групп имели отягощенный акушерский анамнез: привычное невынашивание беременности регистрировалось в 13,7% и 18,1% случаев в группах 1 и 2, неразвивающиеся беременности в 13,7 и 27,2%, самопроизвольные выкидыши в 24,1 и 18,1%, соответственно. У 5 (17,2%) и 2 (18,1%) беременных групп 1 и 2 в анамнезе были преждевременные роды, ЗРП в 17,2 и 18,1% случаев, антенатальная гибель плода в 6,9 и 9,1%. 13,7% пациенток первой группы и 9,1% второй группы проходили лечение по поводу бесплодия, неоднократно проводились ВРТ.

При проведении сравнительной оценки факторов риска тромботических осложнений при беременности у обследованных, установлено, что среди 40 женщин 1 и 2 групп (дефицит протеина С и дефицит протеина S) преобладали беременные старше 35 лет, около трети из них страдали ожирением, вредные привычки (курение) не отрицали 15% беременных (Таблица 11).

Варикозное расширение вен выявлено у 17,2% беременных с тромбофилией в группе 1 (ОШ 6,04; 95%ДИ 0,66-55,30 ($p > 0,05$)), и 27,2% беременных в группе 2 (ОШ 10,76; 95%ДИ 0,99-119,25 ($p > 0,05$)) против 3,3% в группе 3.

Анализ сведений семейного анамнеза выявил, что инсульты, инфаркты и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет в группах 1 и 2 встречались у 37,9% (ОШ 17,7; 95%ДИ 2,11-149,12 ($p < 0,05$)) и 36,3% беременных (ОШ 16,6; 95%ДИ 1,59-172,31 ($p < 0,05$)), ТЭЛА – у 10,3% в 1 (ОШ 3,35; 95%ДИ 0,33-34,2 ($p > 0,05$)) и у 9% во второй группах (ОШ 2,9; 95%ДИ 0,17-50,82 ($p > 0,05$)) против 3,3% в группе 3, соответственно.

Таблица 10 – Акушерско-гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп [40]

Показатель	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=30)		Группа 4 (n=20)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	
Первородящие	6	20,6	4	36,3	11	36,6	5	25	$P_{1-3}=0,176$ $P_{2-3}=0,986$ $P_{4-3}=0,387$
Повторнородящие	23	79,3	7	63,6	19	63,3	3	15	$P_{1-3}=0,176$ $P_{2-3}=0,986$ $P_{4-3}<0,001$
Артифициальный аборт	6	20,6	3	27,2	5	16,6	3	15	$P_{1-3}=0,692$ $P_{2-3}=0,448$ $P_{4-3}=0,875$
Привычное невынашивание	4	13,7	2	18,1	0	0	0	0	-
Неразвивающаяся беременность	4	13,7	3	27,2	0	0	0	0	-
Самопроизвольный выкидыш	7	24,1	2	18,1	0	0	0	0	-
ЗРП	5	17,2	2	18,1	0	0	0	0	-
Аntenатальная гибель плода	2	6,9	1	9,1	0	0	0	0	-
ПОНРП	4	13,7	1	9,1	0	0	0	0	-
Преждевременные роды	5	17,2	2	18,1	0	0	0	0	-
Бесплодие	4	13,7	1	9,1	0	0	0	0	-

Таблица 11 – Сравнительная характеристика факторов риска вероятного развития тромботических осложнений при беременности у обследованных женщин

№	Анализируемые маркеры	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=30)		Группа 4 (n=20)		p
		n	%	n	%	n	%	N	%	
1	Возраст (> 35 лет)	10	34,5	2	18,2	3	10	4	20	$P_{1-3}=0,024$ $P_{2-3}=0,479$ $P_{4-3}=0,319$
2	Ожирение	9	31	2	18,1	5	16,6	3	15	$P_{1-3}=0,195$ $P_{2-3}=0,910$ $P_{4-3}=0,875$
3	Курение	5	17,2	1	9	1	3,3	3	15	$P_{1-3}=0,195$ $P_{2-3}=0,910$ $P_{4-3}=0,875$
4	≥ 3 родов	20	68,9	5	45,4	0	0	2	10	-
5	Отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными	21	72,4	5	45,4	0	0	0	0	-
6	Варикозное расширение вен нижних конечностей тяжелой степени	5	17,2	3	27,3	1	3,3	0	0	$P_{1-3}=0,078$ $P_{2-3}=0,023$
7	Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	11	37,9	4	36,3	0	0	0	0	-
8	Тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	3	10,3	1	9	0	0	0	0	-
9	Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗРП в анамнезе	15	51,7	5	45,4	0	0	0	0	-

Продолжение Таблицы 11

10	Клинические проявления со стороны ЦНС или гастро-интестинальные, указывающие на возможное наличие тромбофилий	11	37,9	3	27,2	0	0	0	0	-
11	Мигрени и венозные осложнения при приёме оральных контрацептивов	13	44,8	6	54,5	0	0	0	0	-
12	Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников	2	6,8	1	9	0	0	0	0	-
13	Подтвержденное наличие тромбофилии высокого риска	29	100	11	100	0	0	0		-

Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелые плацентарные нарушения, ЗРП в анамнезе отмечали практически 50% беременных с тромбофилиями (группы 1 и 2).

Заболевания ЦНС и гастро-интестинальные встречались более чем у трети беременных с тромбофилиями, на мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов предъявляли жалобы практически 50% беременных в группах 1 и 2.

Анализ течения настоящей беременности у пациенток основной группы

При оценке степени тяжести плацентарных нарушений установлено, что невыраженные нарушения доплерографических показателей (ПИ в ПА и МА >95-го перцентиля, ЦПО <5-го перцентиля, ПИ в СМА <5-го перцентиля и/или маловодия) было диагностировано у 12 (41,4%) и 7 (63,6%) пациенток в 1 и 2 группах, выраженные (нулевой или реверсный диастолический кровоток) - у 13,8 и 18,1% случаев (Таблица 12).

Таблица 12 – Течение настоящей беременности у обследованных женщин [13, 40]

Осложнения	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=11)	P
ПН, в том числе:	16 (55,2%)	8 (72,7%)	$P_{1-2}=0,312$
- Невыраженные нарушения	12 (41,4%)	7 (63,6%)	$P_{1-2}=0,209$
- Выраженные нарушения	4 (13,8%)	2 (18,1%)	$P_{1-2}=0,729$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)	9 (31%)	4 (36,4%)	$P_{1-2}=0,748$
Аntenатальная гибель плода	0 (0%)	1 (9,1%)	-
Преэклампсия	6 (20,6%)	3 (27,2%)	$P_{1-2}=0,657$
Гипоксия по КТГ (stv<2,6 м/сек)	9 (31%)	5 (45,5%)	$P_{1-2}=0,394$

У 31% беременных в группе 1 и 36,4% в группе 2 было зарегистрировано острое течение в виде ПОНРП; в 20,6 и 27,2% случаев ПН сочетались с

преэклампсией. По данным КТГ в 31% и 45,5% случаев регистрировалась гипоксия плода у беременных в группах 1 и 2 [13].

У беременных 3 группы указанные нарушения не наблюдались.

При анализе течения настоящей беременности у пациенток с тромбофилией (таблица 12) установлено, что осложнённое течение беременности наблюдалось в обеих группах, однако более неблагоприятные показатели регистрировались у пациенток, не получавших прегравидарную подготовку (группа 2).

Анализ частоты задержки роста плода и нарушений маточно-плацентарного кровотока (таблица 13) показал, что как ранняя, так и поздняя ЗРП чаще встречались в группе 2, однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 13 – Оценка задержки роста плода и нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод у беременных 1 и 2 групп

Степень тяжести	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		P
	Абс	%	Абс	%	
ЗРП ранняя (до 32 недель)	3	10,3	2	18,2	$P_{1-2}=0,504$
ЗРП поздняя (после 32 недель)	5	17,2	4	36,4	$P_{1-2}=0,196$
Плацентарные нарушения без ЗРП	9	31,0	5	45,4	$P_{1-2}=0,394$

Следовательно, показатели осложненного течения настоящей беременности (плацентарные нарушения, преждевременные роды, преэклампсия) чаще наблюдались в группе 2.

В таблице 14 суммированы результаты ПЦР-исследования: у беременных с тромбофилиями выявлен высокий процент инфекционных осложнений.

Основными возбудителями оказались *Chlamydia trachomatis* у 5 беременных в группах 1 и 2 (13,7 и 9,1%), *Streptococcus agalactiae* - у 9 (24,1 и 18,1%), *Candida albicans* - у 4 (10,3 и 9,1%), *Mycoplasma genitalium* – также в 4 случаях (10,3 и 9,1%). Во всех случаях беременные получали соответствующую терапию.

Таблица 14 – Результаты ПЦР-исследования у беременных 1 и 2 группы

Инфекционный фактор	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		P
	абс	%	абс	%	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4	13,7	1	9,1	$P_{1-2}=0,689$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7	24,1	2	18,1	$P_{1-2}=0,688$
<i>Candida albicans</i>	3	10,3	1	9,1	$P_{1-2}=0,907$
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	10,3	1	9,1	$P_{1-2}=0,907$

Исходы беременности обследованных женщин

Анализ исходов беременности (таблица 15) показал, что наиболее благоприятные результаты отмечены у пациенток, получавших прегравидарную подготовку.

Срочные роды произошли у 25 (86,2%) беременных 1 группы, у 7 (63,6%) беременных 2 и у 30 (100%) – в третьей группах (Таблица 15).

Таблица 15 – Исходы беременности обследованных женщин

Показатель	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=30)		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Срочные роды	25	86,2	7	63,3	30	100	$P_{1-3}=0,036$ $P_{2-3}<0,001$ $P_{1-2}=0,002$
Преждевременные роды	4	13,8	4	36,4	0	0	$P_{1-2}=0,112$
в срок 32-34 нед	0	0	2	18,2	0	0	-
в срок 35-36 нед	4	31	2	18,2	0	0	$P_{1-2}=0,002$
Кесарево сечение	15	51,7	7	63,6	7	23,3	$P_{1-3}=0,025$ $P_{2-3}=0,016$ $P_{1-2}=0,499$

Преждевременные – у 4 (13,8%) беременных в 1 группе при сроке 35-36 недель и у 4 беременных (36,4%) во 2, из которых у 2 (18,2%) – при сроке 32–34 недели и у 2 (18,2%) - в 35–36 недель.

Большинство беременных с тромбофилиями и отягощенным акушерским анамнезом были родоразрешены путем операции кесарева сечения: 15 (51,7%) в

группе 1 и 7 (63,6%) – в группе 2). Частота кесарева сечения в группе 3 составила 23,3% (7 беременных).

При этом в группе 2 у 4-х беременных (36,4%) кесарево сечение было произведено экстренно по витальным показаниям со стороны матери или плода: у 2-х (18,2%) по поводу нарастания степени тяжести преэклампсии и у 2-х (18,2%) - в связи с острой гипоксией плода. Показаниями для планового ОКС были отягощенный акушерский анамнез с длительно текущими плацентарными нарушениями в течение настоящей беременности, степень выраженности плацентарных нарушений, наличие несостоятельного рубца на матке после предыдущего ОКС. Роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод в группе 1 у 3-х беременных (10,3%), в группе 2 - у 4-х беременных (36,4%), мекониальным окрашиванием вод у 2-х беременных группы 2 (18,2%).

У 29 беременных группы 1, получавших НМГ с прегравидарного этапа, доля экстренных операций была достоверно ниже - 6,9% ($p < 0,05$).

У беременных 1-ой группы из 29 новорожденных родились с массой тела более 4000 г – 4 (13,8%), от 3000 до 4000 г – 24 (82,8,1%), от 2500 до 3000 г – 1 (3,4%). Оценка по шкале Апгар у 25 детей составила 8 – 9 баллов, у 4 – 7 – 8 баллов.

У беременных 2-ой группы из 10 новорожденных с массой тела от 3000 до 4000 г родились 7 (63,6%), от 2500 до 3000 г – 3 (27,3%). Оценка по шкале Апгар у 7 детей составила 8 – 9 баллов, у 3-х – 7 – 8 баллов.

Таким образом, у пациенток с тромбофилией, не получавших прегравидарную подготовку, отмечалась тенденция к более тяжёлому течению беременности и худшим перинатальным исходам. В то же время проведение прегравидарной подготовки с использованием НМГ ассоциировалось с более благоприятными исходами беременности, включая более высокую частоту срочных родов и меньшую долю экстренных оперативных вмешательств.

Заключая представленный материал, можно утверждать, что клинические группы обследованных беременных были сопоставимы по возрастным и

социально-демографическим показателям. В то же время является очевидным, что высокий риск гестационных осложнений, обусловленный снижением или нарушением адаптационно-компенсаторных реакций организма матери, является следствием целого ряда предрасполагающих факторов, к которым относятся возраст беременной (старше 35 лет); высокий процент экстрагенитальных заболеваний; хронические инфекции; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; неблагоприятные социальные, психологические, бытовые и экологические факторы. Эффективность прегравидарной подготовки с использованием НМГ подтверждена лучшими исходами беременности: срочные роды 86,2% (группа 1), а без использования НМГ на прегравидарном этапе (группа 2) – 63,6% ($p_{1-2}=0,002$); преждевременные роды – 31%, без НМГ – 36,4% ($p_{1-2}=0,112$); родоразрешение путем кесарева сечения – 51,7 и 63,6%, соответственно ($p_{1-2}=0,499$).

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛАЗМЕННОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ПРОТЕИНОВ С И S

4.1. Исследование состояния гемостаза у беременных с физиологической беременностью и дефицитом протеинов С и S рутинными методами

У всех беременных, включенных в исследование, при первичном обращении в центр на сроке 7–8 недель беременности проведён анализ показателей рутинных гемостазиологических исследований. Полученные результаты использовали для сравнительной оценки состояния коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза в исследуемых группах [71].

Результаты исследования коагуляционного гемостаза с использованием стандартных лабораторных методов представлены в таблице 16. Установлено, что практически все показатели вне зависимости от групповой принадлежности оставались в пределах референсных значений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что рутинные показатели гемостазиограммы отражают лишь ограниченные изменения коагуляционного потенциала и обладают недостаточной чувствительностью для выявления ранних нарушений гемостаза при тромбофилических состояниях.

Коагуляционный потенциал крови традиционно оценивают с использованием значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового (ПВ) и тромбинового (ТВ) времени, которые представлены в большинстве клинических лабораторий.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика стандартной гемостазиограммы у обследованных беременных в сроке 7-8 недель (МЕ [Q1-Q3])

Показатель ед.изм (диапазон нормы)	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=30)
Срок гестации (нед)	7 – 8	7 - 8	7 - 8
АЧТВ, сек (26-38)	34,5 [27-39]	29,3 [24-35]	35,7 [28-39]
ТВ, сек (14-21)	16,5 [14,1-22,3]	14,9* [11,9-18,7]	17,5 [12,6-20,9]
ПВ, сек (10,0–13,3)	10,3* [9,1-12,4]	9,7* [8,2-11,2]	11,4 [9,8-13,4]
Фибриноген, г/л (2–4)	3,9 [1,7-5,8]	4,3* [3,0-6,5]	3,7 [1,5-5,6]
МНО,% (1–1,2)	0,91 [0,7-1,3]	0,83* [0,6-1,5]	0,95 [0,7-1,4]
Д-димер, нг/мл (0–500)	1292,9 [905-1501]	1459,1* [1190-1583]	1179,4 [765-1234]
Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе 3.			

У пациенток с тромбофилией (группы 1 и 2) отмечалась тенденция к укорочению АЧТВ по сравнению с беременными с физиологическим течением беременности. Следует отметить, что даже незначительное снижение данного показателя на ранних сроках беременности (7–8 недель) может отражать начальные проявления гиперкоагуляционного состояния.

При этом аналогичная направленность изменений сохранялась и у пациенток, получавших низкомолекулярные гепарины (группа 1), что может свидетельствовать либо о выраженном исходном гиперкоагуляционном фоне, либо об ограниченной чувствительности АЧТВ к эффекту антикоагулянтной терапии.

Величина тромбинового времени (ТВ) в группе 1 демонстрировала тенденцию к укорочению, тогда как в группе 2 данный показатель был ниже по сравнению с группой физиологической беременности, однако различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

В то же время у пациенток с тромбофилией (группы 1 и 2) на сроке 7–8 недель выявлено статистически значимое снижение ПВ по сравнению с группой 3 ($p < 0,05$), что может отражать активацию коагуляционного каскада.

Кроме того, в группе 2 отмечено статистически значимое повышение уровня фибриногена и D-димера ($p < 0,05$), что свидетельствует о тенденции к гиперкоагуляционному состоянию.

Изменения показателя МНО интерпретировались с осторожностью, поскольку его вариации в условиях беременности и при применении антикоагулянтной терапии не всегда однозначно отражают состояние коагуляционного звена гемостаза.

Несмотря на выявленные статистически значимые различия по отдельным показателям гемостазиограммы, их значения находились в пределах референсных диапазонов и характеризовались выраженным перекрытием межквартильных интервалов. Это ограничивает их клиническую значимость и затрудняет интерпретацию полученных данных как признаков гиперкоагуляционного состояния.

Следует отметить, что рутинные коагуляционные тесты отражают преимущественно отдельные звенья свертывающего каскада и обладают ограниченной чувствительностью к ранним и интегральным изменениям системы гемостаза, особенно в условиях тромбофилических состояний и на ранних сроках беременности.

В связи с этим для более точной оценки коагуляционного потенциала крови и выявления скрытых гиперкоагуляционных сдвигов целесообразно использование интегральных методов исследования гемостаза, к которым относится тест тромбодинамики.

Количество тромбоцитов существенно не различалось между группами ($p > 0,05$) и оставалось в пределах референсных значений. В срок 7-8 недель у беременных в 1 и 2 группах результаты подсчета тромбоцитов составили $214,8 \pm 85,3$ и $252,1 \pm 92,3$, против $224,3 \pm 69,2 \times 10^3/\text{мкл}$ в группе 3, соответственно ($p > 0,05$).

При анализе агрегационной активности тромбоцитов были получены следующие результаты (Таблица 17).

Статистически значимые результаты по отношению к группе 3 получены только у беременных, составивших группу 2: на 32% был снижен показатель Lag Time (время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов), что указывает на более раннюю активацию тромбоцитов и повышение их функциональной активности [47].

Таблица 17 – Параметры агрегации тромбоцитов беременных, обследованных в сроке 7 – 8 недель (Me [Q1-Q3])

Показатель ед.изм (диапазон нормы)	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=30)
Срок гестации (нед)	7 - 8	7 - 8	7 - 8
Lag Time, сек (АДФ)	23,0 [13,0-30,0]	17,0* [11,0-25,0]	25,0 [21,0-39,0]
Амплитуда, Ом (АДФ)	18,0 [11,0-24,0]	12,0 [9,0-21,0]	15,0 [11,0-28,0]
Площадь под кривой, AUC, ом*сек (АДФ)	71,0 [40,0-87,0]	55,0* [33,0-68,0]	80,0 [51,0-94,0]
Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к группе 3.			

Величина амплитуды изменялась незначительно, но тенденция к снижению показателя в группе 2 была очевидной. Обращали на себя внимание изменения значений площади под кривой, интегрально отражающие тромбоцитарную активность и зависящие от соотношения амплитуды агрегации и скорости её нарастания в условиях фиксированного общего времени исследования. Данный показатель был незначительно снижен в группе 1 и более чем на треть снижен в группе 2 [47].

Снижение площади под кривой (AUC), отражающей интегральную тромбоцитарную активность, при одновременном уменьшении Lag Time может свидетельствовать об изменении кинетики тромбоцитарной активации. Полученные данные свидетельствуют о наличии изменений в тромбоцитарном

звене гемостаза у беременных с тромбофилией. У пациенток группы 2 выявлены признаки изменения кинетики тромбоцитарной активации, характеризующиеся более ранним началом агрегации (снижение Lag Time) при одновременном снижении интегральных показателей агрегации (AUC), что может отражать дисрегуляцию тромбоцитарного ответа. В группе 1 данные изменения были менее выражены, что может быть связано с проводимой тромбопрофилактикой низкомолекулярными гепаринами.

4.2. Исследование состояния гемостаза у беременных с физиологической беременностью и дефицитом протеинов С и S с использованием глобального теста тромбодинамики

Диагностика тромботических нарушений у беременных основана на наиболее полном лабораторном обследовании, позволяющем объективно оценить уровень нарушений гемостаза и определить группу риска возможных акушерско-гинекологических осложнений.

Для углубленной оценки состояния системы гемостаза у обследованных беременных наряду с рутинными методами использовали интегральный тест тромбодинамики (Таблица 18).

В Таблице 18 суммированы показатели Тромбодинамики у обследованных беременных на этапе обращения в центр при сроке 7-8 недель.

Анализ показателей тромбодинамики (таблица 18) выявил признаки гиперкоагуляционного состояния у пациенток группы 2.

Таблица 18 – Показатели теста тромбодинамики у обследованных беременных при сроке 7-8 недель (Me [Q1-Q3])

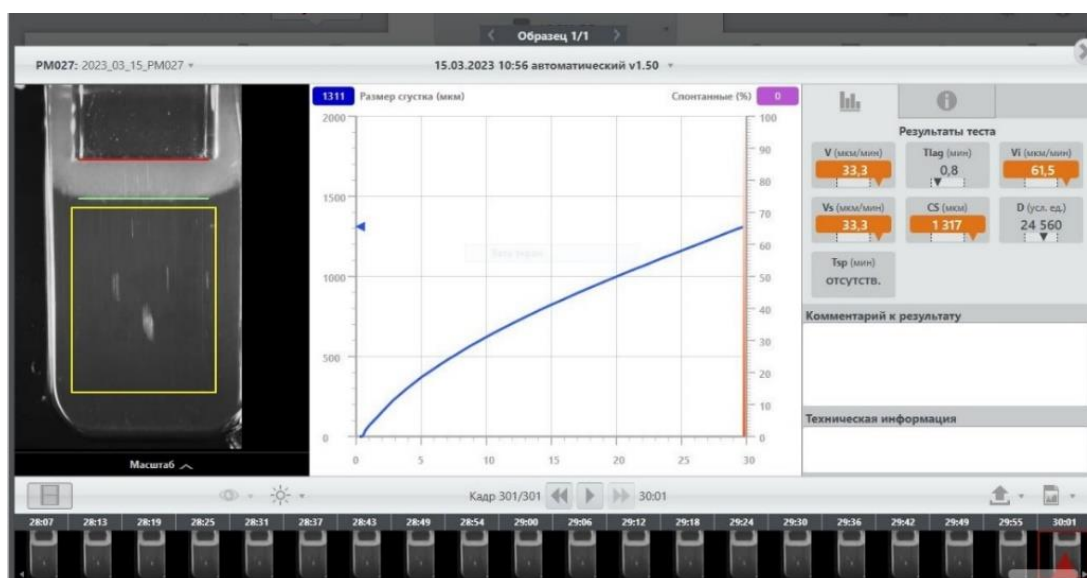
Показатель ед.изм (диапазон нормы)	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=30)
Срок гестации (нед)	7 - 8	7 - 8	7 - 8
Время задержки роста сгустка (Tlag), мин (0,6 – 1,5)	0,8 [0,7-1,5]	0,7* [0,5-1,3]	0,9 [0,6-1,5]
Начальная скорость роста сгустка(Vi), мкм/мин (38 – 56)	46,5 [31,5-59,7]	61,1*^ [37,4-68,1]	52,5 [40,3-59,5]
Стационарная скорость роста сгустка(Vst), мкм/мин (20 – 29)	18,1* [11,7-29,6]	31,4*^ [28,9-43,2]	27 [20,5-38,6]
Размер сгустка на 30-й мин исследования (CS), мкм (800 – 1200)	915* [729-1235]	813*^ [712-1363]	1189 [974-1460]
Плотность сгустка(D), у.е. (1500 – 32000)	21195* [16750-28340]	33215*^ [21124-37118]	23875 [16730-32891]
Примечание: * – p <0,05; по отношению к соответствующим показателям группы 3; ^ — p <0,05; по отношению к соответствующим показателям подгруппы 1.			

В частности, отмечено статистически значимое снижение времени задержки роста сгустка (Tlag) и увеличение начальной скорости его роста (Vi) по сравнению с группой физиологической беременности ($p < 0,05$), что свидетельствует об ускорении инициации коагуляционного процесса.

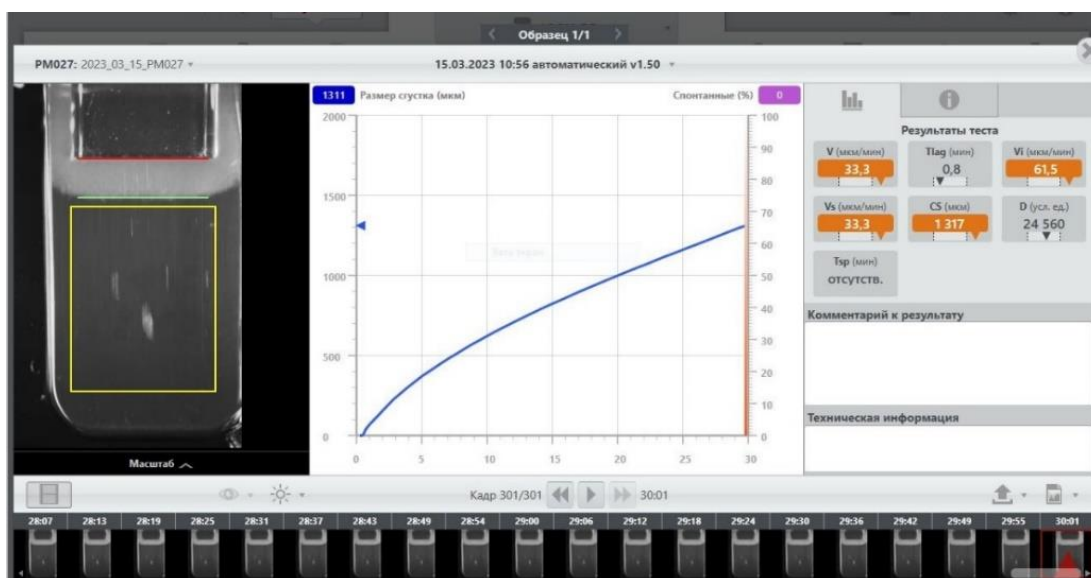
Кроме того, зарегистрировано увеличение стационарной скорости роста сгустка (Vst) и его плотности (D), а также уменьшение размера сгустка (CS), что отражает формирование более плотного и быстро распространяющегося фибринового сгустка.

В группе 1 показатели носили разнонаправленный характер: снижение Vst и CS при умеренном увеличении плотности сгустка, что в целом не сопровождалось выраженными гиперкоагуляционными сдвигами. Полученные данные свидетельствуют о наличии признаков гиперкоагуляции преимущественно у пациенток группы 2.

Иллюстрацией данного состояния могут служить фотографии формирования фибринового сгустка в тесте тромбодинамики, зафиксированные на 30 минуте исследования (Рисунок 8).



А



Б

Рисунок 8 – Фотография формирования фибринового сгустка (визуализация получена на 30 минуте тромбодинамики: А – нормальная коагуляция; Б – гиперкоагуляция

В группе 1 показатели тромбодинамики в целом были близки к значениям физиологической беременности (группа 3). Вместе с тем отмечалось уменьшение размера сгустка на 30-й минуте исследования (CS: 915 vs 1189 мкм) и его плотности (D: 21195 vs 23875 у.е.).

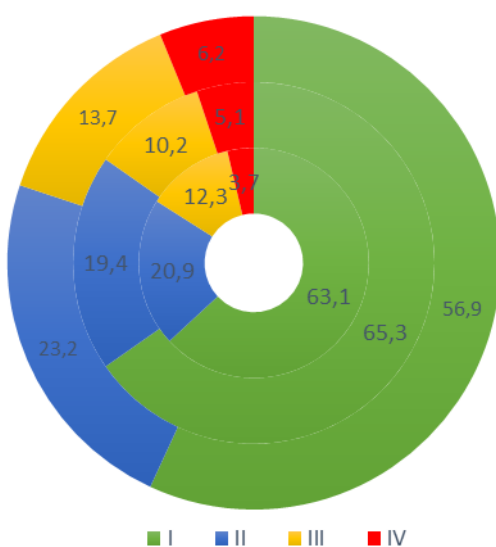
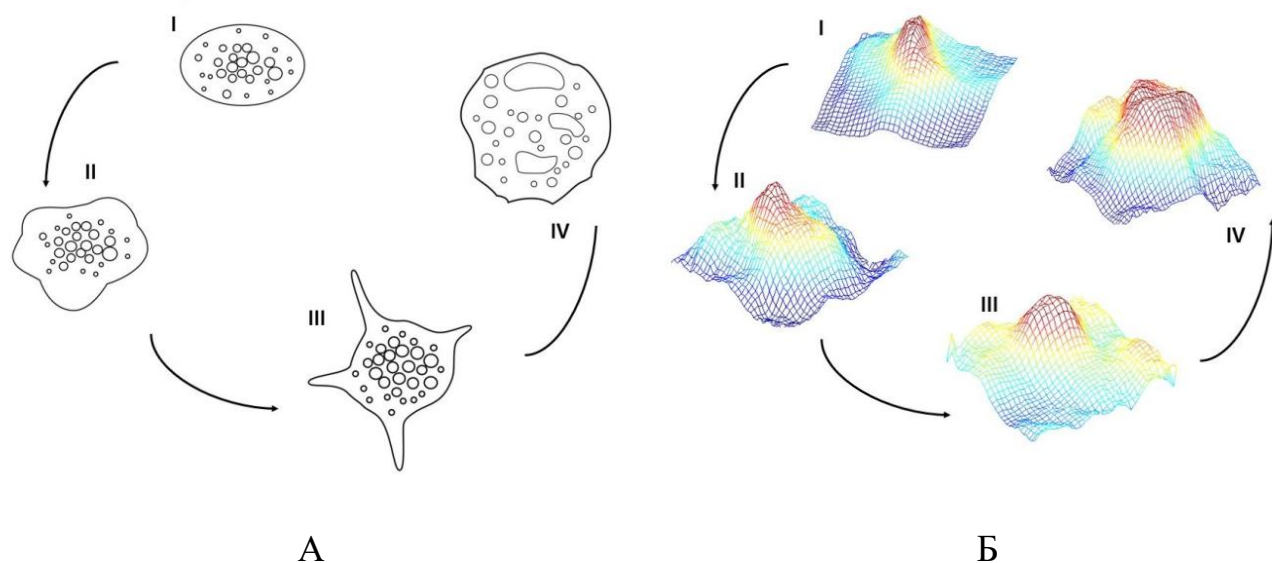
Представленные на рисунке изображения кюветы с растущим сгустком дают возможность наблюдать в режиме реального времени особенности динамики формирования фибринового сгустка: скорость, размер и плотность.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности теста тромбодинамики к выявлению гиперкоагуляционных изменений у пациенток с тромбофилией. Данный метод дополняет результаты рутинных исследований гемостаза, позволяя выявить изменения, не отражающиеся в стандартных коагуляционных тестах. При этом наиболее выраженные гиперкоагуляционные сдвиги отмечены у пациенток группы 2. В группе 1 выявленные изменения были менее выражены, что может быть связано с проводимой тромбопрофилактикой.

4.3. Исследование тромбоцитарного гемостаза у беременных с физиологической беременностью и дефицитом протеинов С и S с использованием технологии количественной фазовой визуализации (QPI)

Использование возможностей новой real-time технологии визуализации живых клеток позволило получить уникальные данные о морфологической структуре циркулирующей популяции тромбоцитов (Рисунок 9).

Гетерогенность популяции тромбоцитов периферической крови беременных и идентификацию их по уровню функционального состояния проводили в соответствии с полученной нами библиотекой интерферограмм тромбоцитов, позволяющей их стратифицировать по 4 различным морфотипам на основе вариантов формы клеток, особенностей рельефа их поверхности, наличия отростков (коротких – псевдоподий или длинных – спикул) и их количества в каждой клетке (Рисунок 9) [71]. У небеременных женщин фертильного возраста (группа 4) большинство тромбоцитов в циркуляции (до 63,2%) составляли плоские, округлые клетки с гладкой или складчатой поверхностью — «гладкие» и «рифленые» дискоциты, которые соответствуют формам «покоя» (I функциональный тип клеток). 21,5% был представлен тромбоцитами с низким уровнем активации (II тип). Клетки с высоким уровнем активности, длинными отростками-«антеннами», повышенной адгезивностью и, скорее всего, в основной массе, с реализованной реакцией выброса составляли 13,2% (III функциональный тип), а дегенеративно-измененные тромбоциты, исчерпавшие свой функциональный потенциал (IV тип) - всего 2,1% [47].



B

Рисунок 9 – Схема морфофункциональных типов тромбоцитов (I-IV) (А); 3D-визуализация живых тромбоцитов (I-IV морфофункциональные типы) (Б); Диаграмма морфологической структуры популяции тромбоцитов на сроке гестации 7-8 недель (% содержания I-IV морфофункциональных типов тромбоцитов в популяции) (В). Внутренний круг – группа 3 (физиологическая беременность), средний – группа 1 (беременные с тромбофилией на фоне тромбопрофилактики НМГ), внешний – группа 2 (беременные с тромбофилией, не получившие полный курс НМГ)

Проведенный анализ показал, что на сроке гестации 7–8 недель у пациенток группы 2 по сравнению с физиологической беременностью (группа 3) отмечалось снижение доли неактивных дискоцитов (I тип) с ~63–65% до 56,9%,

сопровождаясь увеличением содержания активированных форм тромбоцитов (II–III типы) и почти двукратным ростом доли дегенеративно-измененных клеток (IV тип: 6,2% против 3,7%).

При этом были изменены и размерные показатели клеток: тромбоциты у пациентов 2 группы отличались от физиологической нормы на таком же сроке беременности большими значениями диаметра и периметра клеток на 14 и 20%, соответственно (Таблица 19).

Таблица 19 – Морфо-денситометрические параметры циркулирующих тромбоцитов (Me [Q1-Q3]) [47]

Показатель ед.изм (диапазон нормы)	Группа 1 (n=29)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=30)	Группа 4 (n=20)
Срок гестации (нед)	7 - 8	7 - 8	7 - 8	0
Диаметр, мкм (1,8-3,4)	2,5 [1,2-3,7]	3,3* [1,1-5,6]	2,9 [1,4-3,9]	2,7 [1,8-3,7]
Фазовая толщина, мкм (0,7-1,5)	1,0 [0,4-1,6]	0,8* [0,3-1,1]	1,0 [0,5-2,0]	1,2 [0,6-2,1]
Периметр, мкм (5,0–11,3)	7,3 [4,1-12,9]	10,7* [6,4-15,9]	8,9 [5,1-13,8]	8,2 [5,4-12,9]
Примечание* – $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям группы 3.				

Не исключено, что эти изменения происходили за счет увеличения доли активированных тромбоцитов.

Статистически значимое увеличение значения медиан диаметра и периметра тромбоцитов по отношению к показателям беременных с нормальным течением беременности отмечено у пациенток группы 2.

Так, величина среднего диаметра превышала значения беременных 3 группы на 14% ($p < 0,05$), периметра - на 20% ($p < 0,05$), очевидно, за счет появления высокого процента активированных тромбоцитов и дегенеративно-измененных пластинок. Важным показателем является фазовая толщина (высота) тромбоцитов. Этот параметр относится, преимущественно, к денситометрическим

и зависит от плотности вещества клетки. Поскольку тромбоцит является безъядерной клеткой, то оптическая плотность его внутриклеточного содержимого зависит только от плотности и насыщенности гранул. Снижение фазовой толщины тромбоцитов у беременных группы 2 является косвенным доказательством не только статуса повышенной активности тромбоцитарного звена, но и результатом опустошения гранулярного аппарата вследствие реакции выброса [47].

Рисунок 10 иллюстрирует особенности внутрипопуляционного распределения тромбоцитов по их морфо-денситометрическим показателям.

Характер распределения популяции тромбоцитов в группе женщин с физиологической беременностью в основном соответствует нормальному закону. У беременных в группе 1 отмечается незначительный сдвиг показателей диаметра и периметра вправо, в сторону увеличения при сохраненном нормальном распределении величин. Гистограмма распределения клеток по фазовой толщине в этой группе также в общем соответствует показателям физиологической беременности.

Тромбоциты беременных группы 2 отличаются более выраженной гетерогенностью: увеличивается асимметричность гистограмм, что свидетельствует о появлении в общем пуле подгрупп клеток с отличающимися морфофункциональными характеристиками.

Мы провели корреляционный анализ соответствия изменений морфоденситометрических показателей тромбоцитов, включая их размерные параметры и отношение к функциональным типам, с результатами гемостазиологических рутинных исследований [47].

Корреляционная матрица представлена на Рисунке 11.

Анализ корреляционной матрицы демонстрирует наличие связи между денситометрическими показателями тромбоцитов, составом популяции, дискриминированным по различным морфологическим типам и функциональными характеристиками тромбоцитов, полученными при исследовании их агрегационной активности.

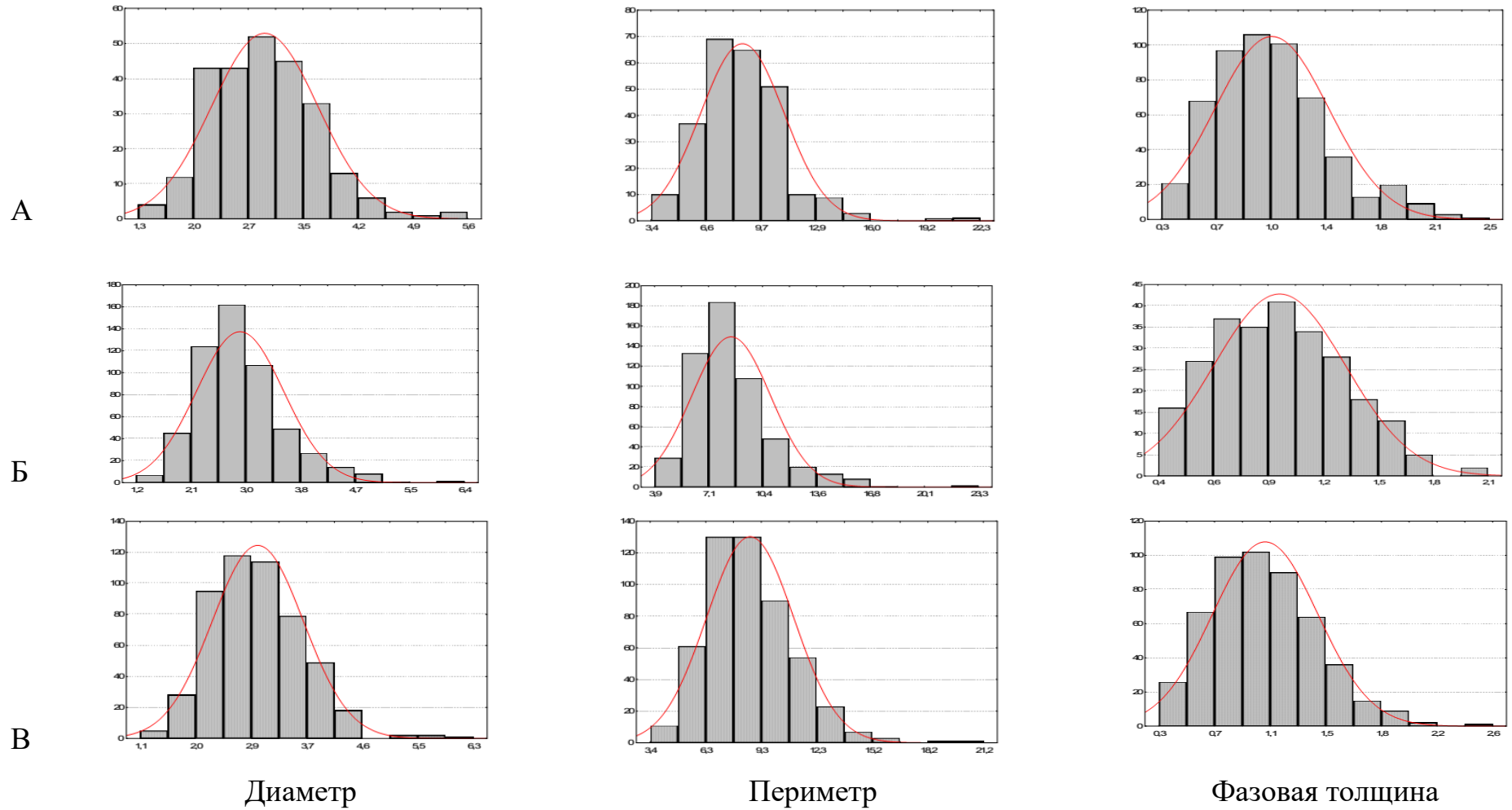


Рисунок 10 – Гистограммы распределения витальных фазово-интерференционных портретов тромбоцитов периферической крови беременных с тромбофилией группы 1 (А), группы 2 (Б) и с физиологической беременностью – группы 3 (В) на сроке 7 – 8 недель. По оси ординат – процентное содержание клеток; по оси абсцисс – значение параметра.

Тромбоциты I морфологического типа - клетки «покоя» (дискоциты) – имеют средней силы (в соответствии со шкалой Чеддока) отрицательные корреляции с величиной площади под кривой (AUC) агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ($r=-0,65$, $p<0,05$) и с величиной D-димера ($r=-0,51$, $p<0,05$). II тип тромбоцитов – клетки с низкой степенью активации (эхиноциты 1 уровня) имеет достоверные положительные корреляции средней силы с величиной Lag Time агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ($r=0,57$, $p<0,05$) [47].

Величина МНО (международное нормализованное отношение), на основании которой можно оценить степень гипокоагуляции - отрицательно коррелирует с величиной диаметра (корреляция средняя) и периметра клеток (корреляция слабая) ($r=-0,568$ и $r=-0,475$, $p<0,05$, соответственно).

Между величиной ТВ - маркера острого и подострого ДВС-синдрома, а также критерия эффективности гепаринотерапии – и количеством активированных тромбоцитов II типа выявлена положительная корреляция средней силы ($r=0,543$, $p<0,05$)

Показатели АДФ-индуцированной агрегации отрицательно коррелируют с процентом дегенеративных клеток, исчерпавших свой функциональный резерв ($r=-0,619$, $p<0,05$, соответственно) [47].

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между морфоденситометрическими характеристиками тромбоцитов и показателями коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, что подтверждает участие тромбоцитарного звена в формировании выявленных гемостазиологических изменений.

Внедрение новых перспективных технологий в диагностический процесс повышает информативность полученных результатов и позволяет провести персонализированную оценку клинической ситуации для каждой беременной с учетом настоящего положения и количественным анализом динамики наиболее информативных показателей при контроле за эффективностью терапии [47].

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ДЕФИЦИТОМ ПРОТЕИНОВ С И S В РАЗНЫЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

У обследованных беременных с физиологическим течением беременности (группа 3) и беременных с дефицитом протеина С и/или протеина S (группы 1 и 2) проведено динамическое мониторирование показателей системы гемостаза на протяжении гестации с интервалом 3–4 недели.

В качестве контрольных точек наблюдения выбраны сроки 7–8 недель (I триместр), 20–22 недели (II триместр) и 35–37 недель (III триместр) беременности.

Проводили мониторирование количества тромбоцитов и основных показателей коагуляционного звена гемостаза: АЧТВ, тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ), уровня фибриногена, МНО и D-димера.

Следует отметить, что уровни протеинов С и S не использовались для динамического мониторинга в период беременности, поскольку их значения подвержены физиологическим изменениям в гестации и не отражают текущую активность гемостаза. В связи с этим в настоящем исследовании дефицит протеинов С и S рассматривался как исходный фактор риска, а оценка его клинической реализации проводилась с использованием функциональных методов исследования гемостаза [63].

Нами не выявлено статистически значимых изменений количества тромбоцитов у беременных в анализируемых клинических группах по контрольным точкам обследования. Так, количество тромбоцитов на 7 – 8, 20 – 22 и 35 – 37 неделях гестации составило $214,8 \pm 85,3$, $237,3 \pm 78,5$ и $225,3 \pm 86,5 \times 10^3/\text{мкл}$; $252,1 \pm 92,3$, $239,9 \pm 89,5$ и $234,7 \pm 95,2 \times 10^3/\text{мкл}$; $224,3 \pm 69,2$, $243,7 \pm 95,1$ и $237,7 \pm 74,6 \times 10^3/\text{мкл}$, в группах 1, 2 и 3, соответственно ($p > 0,05$).

На Рисунке 12 представлена динамика основных коагуляционных параметров гемостаза обследованных беременных.

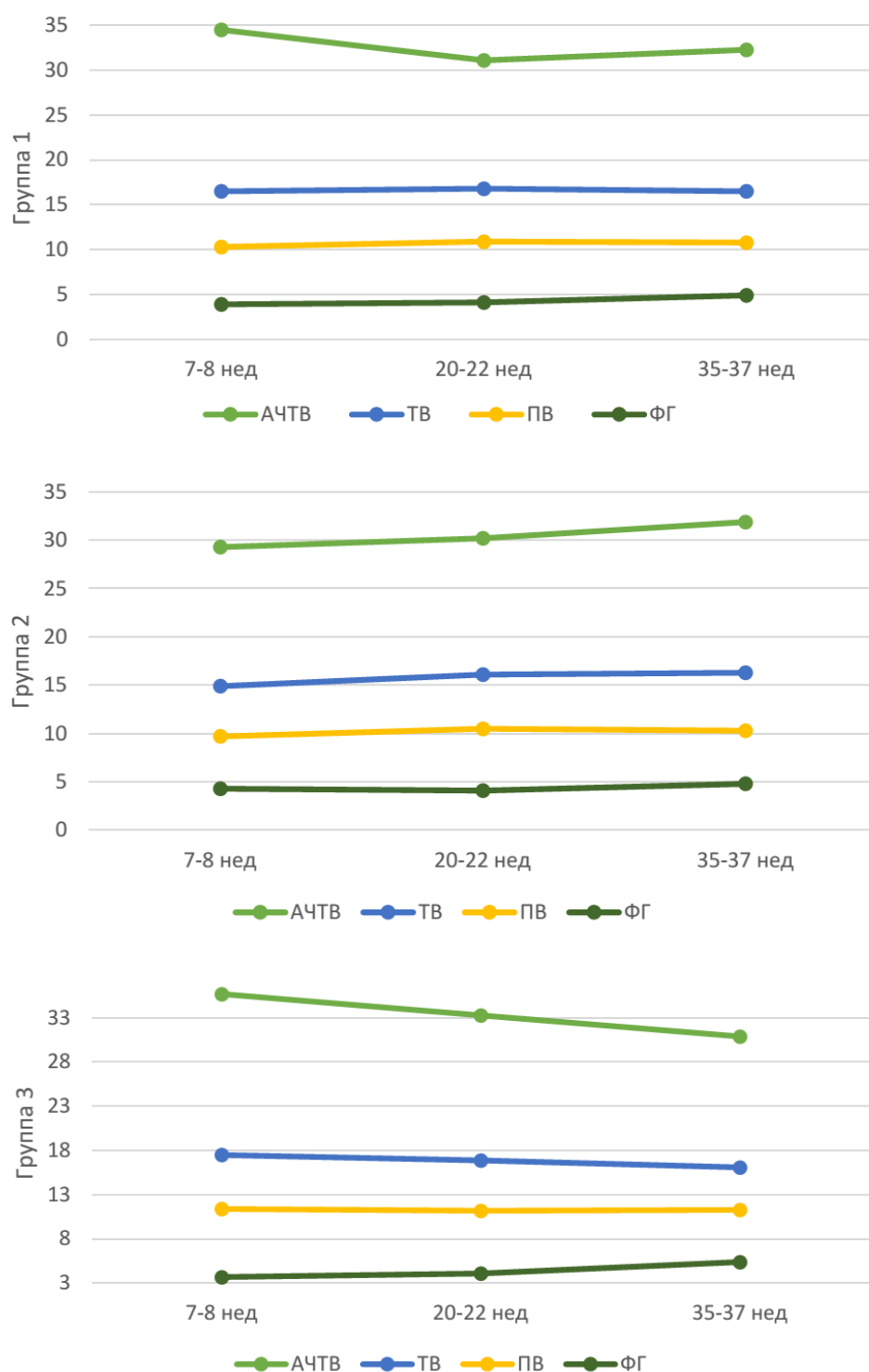


Рисунок 12 – Динамика основных показателей коагуляции (АЧТВ, ТВ, ПВ и ФГ) на сроках 7-8, 20-22 и 35-37 недель у беременных группы 1, группы 2 и группы 3

Как видно из рисунка, при физиологической беременности значения АЧТВ показателей к III триместру снижаются практически на 14% по отношению к исходным величинам, зарегистрированным в I триместре. Отмечается

статистически значимое повышение уровня фибриногена на 46% и более. Изменения этих показателей указывают на повышение активности факторов внутреннего и внешнего прокоагулянтных звеньев системы гемостаза. Следует подчеркнуть также статистически значимое увеличение концентрации D-димера: к III триместру уровень D-димера составляет 1412,3 нг/мл, что на 19,8% выше показателей I триместра (Рисунок 13).

Полученные данные отражают известные физиологические изменения системы гемостаза при беременности, характеризующиеся активацией коагуляционного звена. В дальнейшем представляется важным сопоставить выявленную динамику с изменениями у беременных с дефицитом протеинов С и S.

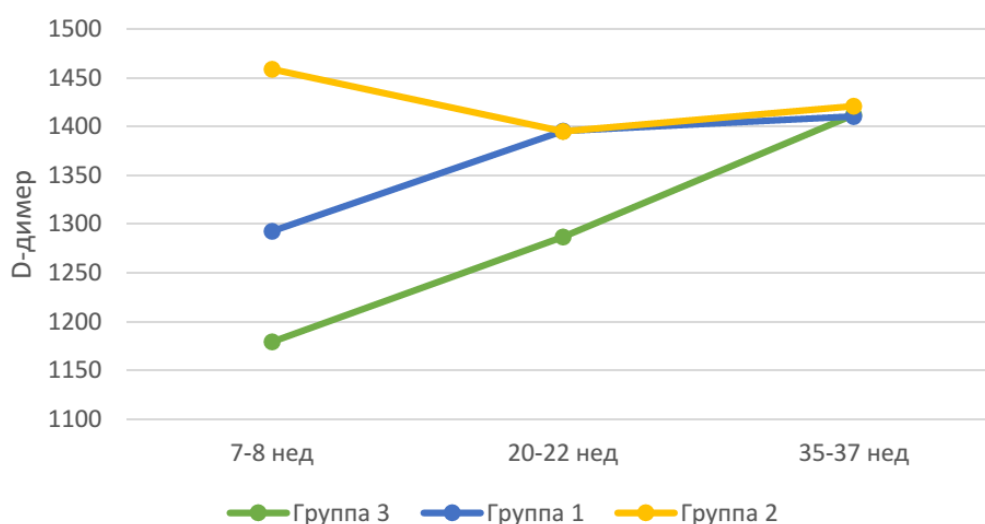


Рисунок 13 – Динамика уровня D-димера на сроках 7-8, 20-22 и 35-37 недель у беременных группы 1, группы 2 и группы 3

Динамика рутинных показателей коагуляции у беременных с тромбофилией в целом соответствовала физиологическим изменениям беременности, что подтверждает ограниченную чувствительность стандартных тестов в выявлении особенностей гемостаза у пациенток высокого риска.

Особенности изменения основных показателей теста «Тромбодинамика» на сроках 7-8, 20-22 и 35-37 недель у беременных группы 1, 2 и 3 представлены на рисунке 14.

Во всех клинических группах показатель времени задержки роста сгустка (Tlag), начиная с I триместра и заканчивая III триместром, оставался в пределах референсных значений во всех группах и не демонстрировал выраженной динамики.

При этом персонализированный анализ данных показывал, что практически у 17 (42,5%) пациенток с дефицитом протеина C и S при сроке 35-37 недель показатель превышал норму пациенток вне беременности на 15,7 и 21,8% ($p < 0,05$) в группах 1 и 2, соответственно, и показатели группы 3 – на 9,8 и 15,6% ($p < 0,05$), соответственно. У 42,5% пациенток к III триместру значения Vst превышали референсные показатели вне беременности (группа 4). Размер сгустка (CS) увеличивался по мере прогрессирования беременности, однако в среднем оставался в пределах референсного диапазона.

В группе 1 у беременных, начавших тромбoproфилактику НМГ на прегравидарном этапе, результаты были более стабильными. Беременным группы 2 терапия НМГ была назначена, начиная с 7-8 недели гестации и стабилизация показателей коагуляции, близкая к физиологической, была достигнута во II триместре, что демонстрируют результаты контрольной точки в срок 20-22 недели. Однако, следует отметить, что в процессе гестации у 9 (22,5%) пациенток при выявлении изменений коагулограммы, свидетельствующих о повышении коагуляционной активности: укорочение АЧТВ, увеличение уровня фибриногена и D-димера, а также в соответствии с полученными результатами ТД после консультации гематологом проводили коррекцию терапии НМГ, переходя от профилактических доз к промежуточным.

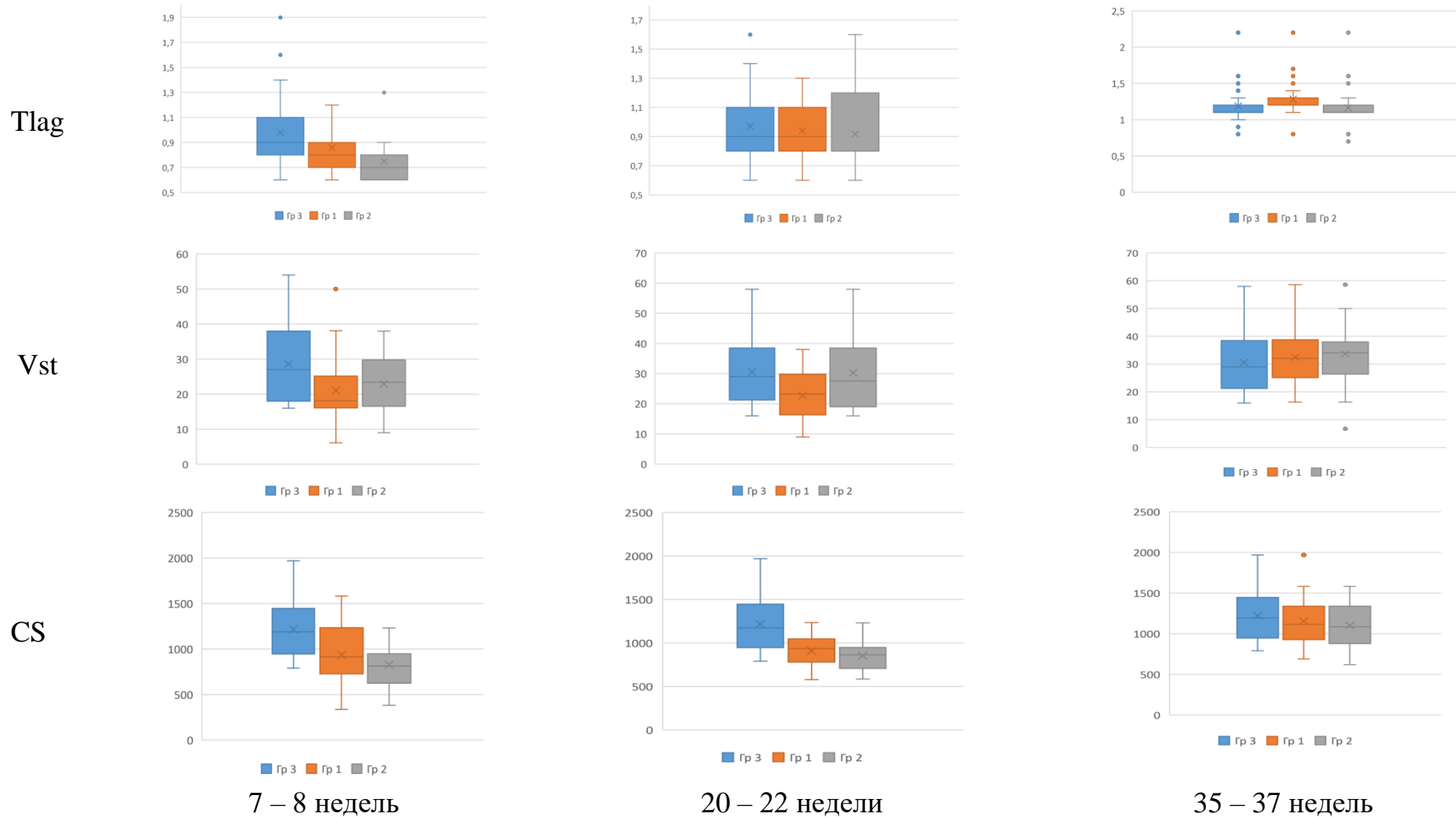


Рисунок 14 – Динамика показателей интегрального теста «Тромбодинамика» (Время задержки роста сгустка (Tlag), Стационарная скорость роста сгустка (Vst) и Размер сгустка на 30-й мин исследования (CS)) на сроках 7-8, 20-22 и 35-37 недель у беременных группы 1, группы 2 и группы 3

При исследовании динамики функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза анализировали результаты агрегатограммы и данные количественной фазовой визуализации.

Результаты агрегации тромбоцитов беременных, суммированные по контрольным точкам 7-8, 20-22 и 35-37 недель, представлены на рисунке 15. В ходе беременности отмечается тенденция к увеличению значений AUC, наиболее выраженная у пациенток группы 2 с исходно более низкими показателями.

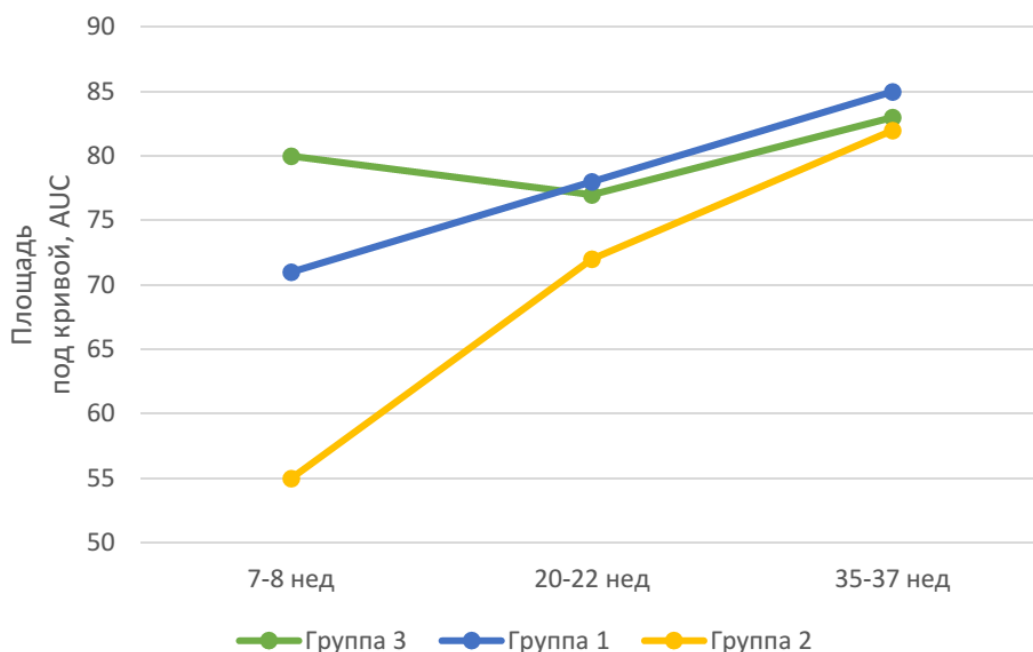


Рисунок 15 – Динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов периферической крови (Площадь под кривой (AUC) $\text{ом} \cdot \text{сек}$) с индуктором АДФ на сроках 7-8, 20-22 и 35-37 недель у беременных группы 1, группы 2 и группы 3.

Следует заметить, что мнение об агрегационной активности тромбоцитов у беременных на разных сроках гестации достаточно противоречиво. Показательны изменения значений величины площади под кривой (AUC), как наиболее информативной в оценке данных импедансной агрегатометрии (в качестве индуктора АДФ).

Подтверждением данному факту служил анализ структуры популяции тромбоцитов беременных в сроки 7-8, 20-22 и 35-37 недель, проведенный с использованием технологии количественного фазового имиджинга (Рисунок 16).

Ко II триместру в группе беременных с неосложненным течением беременности в циркулирующей популяции тромбоцитов зарегистрирована тенденция к снижению форм покоя и увеличению активных тромбоцитов (35,3%), тенденция сохраняется и в III триместре: процент активных тромбоцитов составляет 38,6. При этом интересно, что снижается процент дегенеративных клеток 5,1 против 4,4 во II и III триместрах, соответственно.

Процесс активации тромбоцитарного звена оказался более выраженным в группе беременных с дефицитом протеина C и S и отягощенным акушерским и наследственным анамнезом по ВТЭО (группы 1 и 2). Несмотря на сопоставимые средние результаты с группой 3, практически у 25% беременных с тромбофилией, получающих в течение беременности терапию НМГ, процент активных тромбоцитов, включая II и III морфологические типы клеток, составлял от 41 до 44 %.

Аналогичным образом изменялись и средние в популяции морфоденситометрические размерные показатели клеток (Таблица 20).

При физиологическом течении беременности (группа 3) с увеличением срока гестации отмечалась тенденция к незначительному увеличению геометрических показателей – диаметра и периметра клеток, и уменьшение оптической величины – фазовой толщины тромбоцитов.

В группе 1 были зарегистрированы статистически значимое увеличение диаметра и периметра клеток по отношению к соответствующим показателям группы 3 при снижении фазовой толщины на 10% и более.

В группе 2 к III триместру наиболее выражено были увеличены значения медианы периметра клеток на 12,5%, а фазовая толщина (высота) снизилась на 20% по сравнению с группой 3.

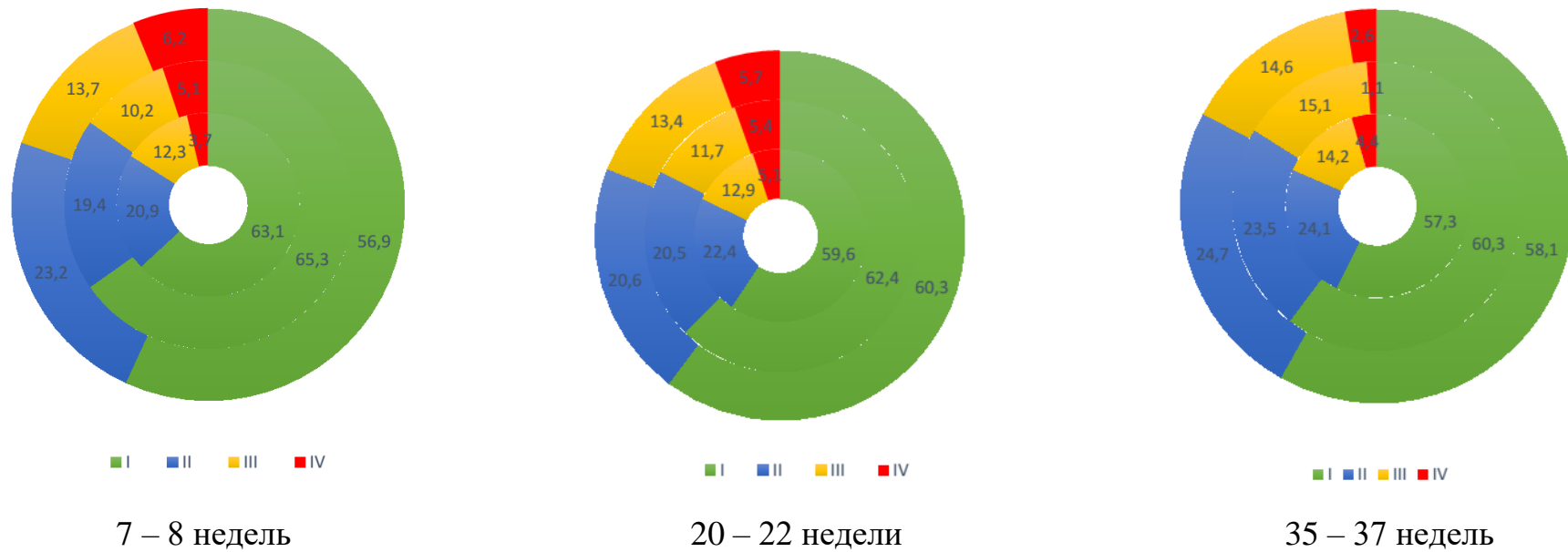


Рисунок 16 – Диаграммы морфологической структуры популяции тромбоцитов на сроке гестации 7-8, 20-22 и 35-37 недель (% содержания I-IV морфофункциональных типов тромбоцитов в популяции). Внутренний круг – группа 3, средний – группа 1, внешний – группа 2

Таблица 20 – Морфоденситометрические параметры циркулирующих тромбоцитов беременных группы 1, 2 и 3 в сроки 7-8, 20-22 и 35-37 недель (Me [Q1-Q3])

	Диаметр, мкм (1,8-3,4)	Фазовая толщина, мкм (0,7-1,5)	Периметр, мкм (5,0–11,3)
Группа 1 (n=29)			
7 – 8 недель	2,5 [1,2-3,7]	1,0 [0,4-1,6]	7,3 [4,1-12,9]
20 – 22 недель	2,8* [1,4-3,9]	0,9* [0,5-1,9]	7,8* [4,7-15,3]
35 – 37 недель	3,4 [2,0-7,2]	0,9* [0,4-1,9]	9,1 [5,2-18,9]
Группа 2 (n=11)			
7 – 8 недель	3,3* [1,1-5,6]	0,8* [0,3-1,1]	10,7*[6,4-15,9]
20 – 22 недель	3,1 [1,1-5,3]	0,8* [0,2-1,0]	12,2*[6,7-17,5]
35 – 37 недель	3,3 [1,7-7,5]	0,8* [0,2-1,1]	10,7*[6,3-15,7]
Группа 3 (n=30)			
7 – 8 недель	2,9 [1,4-3,9]	1,0 [0,5-2,0]	8,9 [5,1-13,8]
20 – 22 недель	3,1 [1,6-4,8]	1,1 [0,5-1,9]	9,3 [5,3-15,8]
35 – 37 недель	3,3 [1,5-6,4]	1,0 [0,4-1,9]	9,5 [4,7-16,5]
Примечание* – $p < 0,05$; по отношению к соответствующим показателям группы 3.			

При высокой функциональной активности тромбоцитов и измененной морфологической структуре популяции тромбоцитов (увеличение активированных форм клеток), подтвержденной результатами агрегатометрии и QPI-технологии, в случае необходимости назначалась дезагрегантная терапия препаратами Ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут.

Полученные результаты явились основой для определения референсных значений морфоденситометрических показателей тромбоцитов периферической крови беременных для I, II и III триместра гестации (Таблица 21).

Таблица 21 – Референсные диапазоны морфоденситометрических показателей тромбоцитов периферической крови в разные сроки беременности [13]

Показатель ед.изм	Вне беременности	Физиологическая беременность		
		I триместр	II триместр	III триместр
Диаметр, Мкм	1,8 - 3,4	1,5 - 3,9	1,7 – 4,5	1,5 - 6,2
Фазовая толщина, мкм	0,7 - 1,5	0,5 - 1,9	0,5 - 1,9	0,5 - 1,9
Периметр, мкм	5,0 – 11,3	5,2 - 13,4	5,5 - 15,1	4,9 - 16,3

Таким образом, заключая представленные результаты, подчеркиваем необходимость реализации комплексного подхода к анализу нарушений коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Получение новых данных по особенностям морфологии и функциональной активности тромбоцитов, полученные с использованием новых диагностических технологий, способствует расширению патогенетических представлений о факторах риска развития возможных гестационных осложнений, выявлению новых перспективных биомаркеров, имеющих диагностический потенциал, и обоснованию целесообразности внедрения в практическое здравоохранение новых современных исследовательских технологий, что является основой эффективной тактики ведения беременной, начиная с прегравидарного этапа [13].

Клинический пример 1

Пациентка 3-на Ю.В. (МК 4188), 32 лет.

Анамнез жизни: родилась от 2 срочных родов, массой 3200 гр. Ходить начала в возрасте 1 года. Детские инфекционные заболевания отрицает. ОРВИ не чаще 1-2 раза в год. С 18 лет миопия средней степени обоих глаз, в течение настоящей беременности снижение остроты зрения не отмечает.

Вредные привычки: отрицает

Наследственность: у матери - гипертоническая болезнь, СД 2 типа. У дедушки по отцовской линии - ТЭЛА в 50 лет с летальным исходом. У бабушки по материнской линии - СД 2 типа.

Переливания крови и препаратов крови: отрицает

Гинекологический анамнез: Менархе в 12 лет, менструальный цикл установился сразу, по 5 дней, через 28 дней, умеренные, безболезненные. Начало половой жизни в 18 лет

Брак: 1-й, зарегистрированный. Контрацепция – барьерная (презерватив).

Гинекологические заболевания: в 2016 году - лапароскопия по поводу эндометриомы правого яичника, выполнена цистэктомия/резекция? правого яичника (полным объемом оперативного вмешательства не владеет, медицинская документация не предоставлена). С 2017 года первичное бесплодие в течение 3 лет, обследована в паре с партнером, установлен этиологический фактор (эндометриоз). Гормональная терапия не проводилась.

С 2018 года по данным УЗИ органов малого таза выявлена лейомиома тела матки небольших размеров, исходных размеров и локализации не знает. В сроке настоящей беременности 8 недель по данным УЗИ - лейомиома тела матки небольших размеров (в проекции верхней трети задней стенки матки, у серозного покрова, визуализируется гипоэхогенное миоподобное образование размерами 1,2*0,8 см). В динамике в сроке 20 недель - в толще средней трети задней стенки матки - неоднородное миоподобное образование 11 мм. В толще средней трети правой боковой стенки интерстициально миоподобное образование - 14*8 мм.

Акушерский анамнез.

Исходы предыдущих беременностей:

1 беременность - в 2019 г. - наступила спонтанно в естественном цикле, индуцированные экстремально ранние преждевременные роды в сроке 27,5 недель по поводу тяжелой преэклампсии (с 23 недель отмечала повышение АД до 160/100 мм рт ст., протеинурия до 3 г/л), плацентарных нарушений, ранней формы ЗРП, антенатальной гибели плода. Ранний послеродовый период осложнился задержкой частей последа, проведено ручное обследование стенок полости матки. По результатам ПГИ: тромбоз вены пуповины, венозный тромбоз децидуальной оболочки, восходящий тромбоз межворсинчатого пространства, серозно-гнойный хориоамнионит, фибринозно-гнойный базальный децидуит. Ввиду резус отрицательной крови пациентки, отсутствия изосенсибилизации, в первые 72 часа после родов введен антирезусный иммуноглобулин (СККПЦ).

В 2019 г. обследована, консультирована гематологом, выставлен диагноз – Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО.

2 беременность - настоящая, наступила спонтанно в естественном цикле после проведенной прегравидарной подготовки с использованием НМГ – Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки.

Течение настоящей беременности: на учете в женской консультации СККПЦ с 8 недель. Общая прибавка массы тела + 9 кг, равномерная. Динамика АД: АД в течение данной беременности выше 140/80 мм.рт.ст не повышалось. Принимала Метилдопа 250 мг под контролем АД.

I триместр: в сроке 8 недель обследована, повторно консультирована гематологом, выставлен диагноз - Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО. Рекомендовано продолжить Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки.

В сроке 7-8 недель: Тромбодинамика: Tlag – 0,9 мин; Vst – 32,6 мкм/мин; Cs – 895 мкм; QPI – I – 58,7; II- 24,6; III – 12,3; 4,4%.

II триместр:

В сроке 13 недель по данным УЗИ - полное предлежание хориона, в динамике в сроке 18 недель - плацента по задней стенке матки, нижний край на 16 мм выше внутреннего зева.

В 16-17 недель выполнена ЭхоКГ: размеры лоцируемых структур сердца магистральных сосудов и их взаимоотношения в пределах нормы. Нарушения локальной и глобальной сократимости левого желудочка не выявлены. Дисфункция митрального клапана. Дисфункция клапана легочной артерии.

16.04.2021 г. выполнено УЗИ: беременность 20 недель 6 дней. Тазовое предлежание, смешанное ягодичное. Признаки повышенного тонуса матки.

В сроке 21-22 недели Тромбодинамика: Tlag – 0,9 мин; Vst – 37,4 мкм/мин; Cs – 829 мкм; QPI – I – 55,9; II- 27,2; III – 12,5; 4,4%.

Повторно консультирована гематологом, проведена коррекция терапии, рекомендован прием Ацетилсалициловой кислоты – 150 мг/сутки, с отменой препарата в сроке 36 недель, Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно - 2 раза в день.

III триместр: по данным УЗИ от 25.05.2021 года – выявлены невыраженные нарушения доплерографических показателей (повышение ПИ в АП и МА). Направлена в СККПЦ. Госпитализирована в АОПБ. В АОПБ обследована: по данным УЗИ от 26.05.2021 года - размеры плода соответствуют 27,5 нед. ПМП 949/1060 гр. Допплерография: повышен ПИ в МА. Плацента 23 мм, по задней стенке матки. Количество околоплодных вод нормальное.

По данным доплерографии от 31.05.2021 и 01.06.2021 года – повышен ПИ в МА.

По данным УЗИ от 03.06.2021 года - размеры плода соответствуют 28,5 нед. ПМП 1137/1195 гр. (+188/135 гр.). Допплерография: без патологии. ИАЖ норма. Длина шейки матки 39 мм, внутренний зев закрыт.

Осмотрена окулистом - миопия средней степени обоих глаз.

По данным СМАД - нормотония в течение суток.

Осмотрена кардиологом - Артериальная гипертензия 1 стадии. Степень АГ 1. Категория риска ССО 2-3. ХСН 0. Рекомендован прием Метилдопа 250 мг под контролем АД (при АД 140/90 мм.рт.ст. и выше).

В сроке 36-37 недель: Тромбодинамика: Tlag – 1,0 мин; Vst – 32,7 мкм/мин; Cs – 10189 мкм; QPI – I – 57,1; II- 24,8; III – 15,3; 2,8%.

Повторно консультирована гематологом, диагноз: Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО. Рекомендовано: Продолжить прием Ацетилсалициловой кислоты 150 мг сутки перорально до 36 недель с последующей отменой, Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки до 36 недель, затем 0,4 мл 1 раз в сутки, отменить за 24 часа до родов и возобновить через 12 часов после них, грудное вскармливание не противопоказано.

Титр анти-резус АТ не выявлен.

04.06.2021 года (28-29 недель) введен антирезусный иммуноглобулин (Иммуно Кедрион 1500 МЕ в/м).

Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача ЖК.

В сроке 35-36 недель беременности по данным УЗИ: Допплерография – без патологии. Плацента расположена по задней стенке матки. Нижний край плаценты на 32 мм отстоит от области внутреннего зева.

В 36-37 недель беременности поступила в АОПБ СККПЦ в плановом порядке для родоразрешения с диагнозом - Беременность 36 недель 3 дня. Головное предлежание плода. Низкая локализация плаценты. Плацентарные нарушения. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Лейомиома тела матки небольших размеров. Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО. Артериальная гипертензия 1 стадии. Степень АГ 1. Категория риска ССО 2-3. ХСН 0. Миопия средней степени обоих глаз.

Родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке, учитывая отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Диагноз после операции: Беременность 37 недель 4 дня. Головное предлежание плода. Плацентарные нарушения. Отягощенный акушерско-

гинекологический анамнез. Миома тела матки небольших размеров. Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО. Артериальная гипертензия 1 стадии. Степень АГ 1. Категория риска ССО 2-3. ХСН 0. Миопия средней степени обоих глаз. Лапаротомия по Джоел-Кохен. Кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте.

Тип операции: Лапаротомия по Джоел-Кохен. Кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте. Расположение плаценты: преимущественно по задней стенке матки на 8 см выше области внутреннего зева.

Ход операции: послойный разрез передней брюшной стенки по Джоел-Кохен. Состояние и размеры матки - увеличена до 38 недельной беременности. Разрез тела матки в нижнем сегменте в поперечном направлении. При вскрытии плодного пузыря количество околоплодных вод 700 мл, характер вод – светлые. Видимых патологических изменений не выявлено. Удаление последа: отделился самостоятельно без затруднений. Особенности последа нет. Введение средств, сокращающих матку - Окситоцин 1 мл (5ЕД) на Изотоническом растворе 500 мл внутривенно капельно. Зашивание разреза на матке - непрерывным швом по Шмидену, второй ряд - отдельными швами. Общая кровопотеря 500 мл. Ревизия брюшной полости выполнена. Послойное восстановление передней брюшной стенки.

Родился живой доношенный ребенок, девочка, массой 2600 грамм, ростом 47 см, оценка состояния по шкале Апгар 8-9 баллов.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Выписана под наблюдение врачом акушером-гинекологом, гематологом, продолжить НМГ (Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки в течение 42 дней после родоразрешения).

Клинический пример 2

Пациентка Ф-ва О.Ф. (МК 4589), 45 лет.

Анамнез жизни: родилась от 3 преждевременных родов (срок указать не может), массой 2200 гр. Ходить начала в возрасте 1 года.

Детские инфекционные заболевания: болезнь Боткина, ветряная оспа. ОРВИ не чаще 1-2 раз в год.

В 2003 г. ДТП с сотрясением головного мозга без стойких неврологических нарушений, амбулаторное лечение с положительным эффектом.

Хронический гастрит с 1993 г, последнее обострение в 2015 г.

Хронический холецистит с 1993 г, последнее обострение в 2000 г.

Хронический бронхит с детства, последнее обострение в 2020 г.

Варикозная болезнь нижних конечностей. ХВН 1ст. с 2014 года.

В 2014 г. обследована, впервые консультирована гематологом, выставлен диагноз: Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина С. Группа высокого риска ВТЭО.

В октябре 2020 г. новая подтвержденная коронавирусная инфекция, осложненная двусторонней пневмонией (КТ1), бронхитом, стационарное лечение, с положительным эффектом.

Вредные привычки: отрицает

Наследственность: у дяди по отцовской линии и у брата СД 1 типа, у матери рак молочной железы, желудка.

Переливания крови и препаратов крови: отрицает

Гинекологический анамнез: Менархе в 13 лет, менструальный цикл установился сразу, по 5-6 дней, через 28-30 дней, умеренные, безболезненные. Начало половой жизни с 34 лет, в браке.

Брак: зарегистрированный. Контрацепция – КОК (Ярина) в 2011 году в течение 3 мес., самостоятельно отменила.

Гинекологические заболевания: в 2010 г. - гистерорезектоскопическая миомэктомия по поводу субмукозного узла небольших размеров, тип 0, без осложнений.

В 2017 г. лапароскопия, резекция/цистэктомия? левого яичника по поводу тератомы.

В 2014, 2020 гг. – проведено две лечебно-диагностические гистероскопии по поводу привычного невынашивания беременности. В 2020 г. Гистологическое

заключение: хронический эндометрит. Антибактериальная терапия, контроль лечения не проводился.

С 2010 г. миома тела матки небольших размеров (протоколы УЗИ не предоставлены, полным объемом информации не владеет). Динамически наблюдалась. За данную беременность отмечен рост узла лейомиомы. По УЗИ в 20-21 недель данной беременности (28.04.21г): по передней стенке матки, интерстициально миоподобное образование размерами 17x8 мм. По передней стенке субсерозно-интерстициально миоподобное образование размерами 49x25 мм.

Акушерский анамнез.

Исходы предыдущих беременностей:

1 беременность - в марте 2010 г. - начавшийся самопроизвольный выкидыш при сроке беременности 5 недель (прикрепление хориона в области субмукозного узла лейомиомы), выполнено: инструментальное удаление остатков плодного яйца, гистерорезектоскопическая миомэктомия, без осложнений.

2 беременность - в сентябре 2010 г. - неразвивающаяся в сроке 7-8 недель, выскабливание стенок полости матки, без осложнений. Прицельно не обследована, причина не установлена.

3 беременность - в 2011 г. - полный самопроизвольный выкидыш на раннем сроке гестации, без осложнений. Не обследована, причина не установлена.

4 беременность - в 2012 г. – правосторонняя трубная беременность, лечение метотрексатом, без осложнений.

5 беременность - в 2013 г. - неразвивающаяся в сроке 7-8 недель, выскабливание стенок полости матки, без осложнений. Не обследована, причина не установлена.

6 беременность - 2014 г. - биохимическая беременность.

В 2014 г. попытка ЭКО, подсадка трех 5-ти дневных эмбрионов, без эффекта (г. Санкт-Петербург).

В 2014 году обследована, впервые консультирована гематологом, выставлен диагноз: Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина С. Группа высокого риска ВТЭО.

7 беременность - в 2016 г. – спонтанная беременность в естественном цикле, протекала на фоне ИЦН, в 17 недель проведена коррекция ИЦН (наложен шов на шейку матки), в 17 недель, произошел неполный самопроизвольный выкидыш, выскабливание стенок полости матки, без осложнений.

8 - 12 беременности - в 2017, 2019, 2020 гг. - биохимические беременности, полные самопроизвольные выкидыши, без осложнений.

13 беременность - в 2020 году, настоящая, наступила спонтанно, в естественном цикле. С прегравидарного периода по рекомендации врача гематолога получала Эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки.

Течение настоящей беременности: На учете в женской консультации по месту жительства с 7-8 недель. Общая прибавка массы тела 7 кг. Динамика АД: АД не повышалось.

В сроке 7-8 недель: Тромбодинамика: Ttag – 0,7 мин; Vst – 31,9 мкм/мин; Cs – 815 мкм; QPI – I – 60,9; II- 21,3; III – 12,4; 5,4%.

I триместр: получала Эноксапарин натрия 0,4 мл 1 раз/сут подкожно до 24 недель беременности по рекомендации врача гематолога.

II триместр: в 14-15 недель стационарное лечение в СККПЦ по поводу угрозы прерывания беременности, ИЦН (по данным УЗИ длина шейки матки 23 мм., внутренний зев закрыт). 29.03.2021г. наложен шов на шейку матки, без осложнений. Проведена АБ-терапия (Амоксиклав 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней внутрь), начата гормональная терапия (Утрожестан 400 мг/сутки до 34 недель беременности). Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации.

При сроке беременности 20-22 недели - стационарное лечение в СККПЦ по поводу угрозы прерывания. Обследована: в бактериологическом посеве из влагалища выявлен патологический рост Klebsiella. Проведена АБ-терапия

(Амоксиклав 1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней внутрь с положительным эффектом).

В сроке 21-22 недели: Тромбодинамика: Tlag – 0,8 мин; Vst – 29,5 мкм/мин; Cs – 857 мкм; QPI – I – 60,4; II- 23,9; III – 14,5; 1,2%.

При сроке беременности 22-23 недели повторно консультирована гематологом, рекомендована коррекция дозы Эноксапарина натрия – 0,6 мл в сутки подкожно.

III триместр: в 28-29 недель по данным доплерометрии: повышен ПИ в ПА и МА, в связи с чем получала стационарное лечение в СККПЦ, НМГ тем же препаратом в той же дозе продолжен. В динамике доплерография без патологии.

В 30-31 нед. повторно консультирована гематологом. Рекомендовано продолжить Эноксапарин натрия 0,6 мл в сутки подкожно до конца беременности.

УЗИ в 35-36 недель: ПМП 2028 гр. ИАЖ 229,0 мм. Допплерография без патологии.

В сроке 35-36 недель: Тромбодинамика: Tlag – 1,0 мин; Vst – 32,7 мкм/мин; Cs – 115 мкм; QPI – I – 60,5; II- 26,3; III – 1275; 0,5%.

В 37 недель беременности поступила в родовое отделение СККПЦ с развитием спонтанной родовой деятельности (в первом периоде родов), диагноз клинический: Беременность 37 недель. Головное предлежание плода. Роды I, срочные, I период родов. Первые роды в 45 лет. Плацентарные нарушения. Многоводие. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Миома тела матки. Тип 4 по FIGO. Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина С. Группа высокого риска ВТЭО. Хронический холецистит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия. Хронический бронхит, ремиссия. Варикозная болезнь нижних конечностей. ХВН I степени.

Принимая во внимание развитие регулярной родовой деятельности у пациентки в позднем репродуктивном возрасте, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке.

Диагноз после операции: Беременность 37 недель. Головное предлежание плода. Роды I, срочные, I период родов. Первые роды в 45 лет. Плацентарные нарушения. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Миома тела матки небольших размеров, тип 4 по FIGO. Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина С. Группа высокого риска ВТЭО. Хронический холецистит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия. Хронический бронхит, ремиссия. Варикозная болезнь нижних конечностей. ХВН I степени. Лапаротомия по Джоел-Кохен. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

Показания к операции со стороны матери – поздний репродуктивный возраст у беременной с отягощенным гинекологическим анамнезом.

Тип операции: Лапаротомия по Джоел-Кохен. Кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте. Расположение плаценты: по задней стенке матки.

Ход операции: послойный разрез передней брюшной стенки по Джоел-Кохен. Состояние и размеры матки - соответствует 38 неделям беременности. По передней стенке матки в средней трети узел лейомиомы до 3 см в диаметре, тип 4 по FIGO. (Показания для миомэктомии отсутствуют). Разрез матки в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом. При вскрытии плодного пузыря количество околоплодных вод 300 мл, характер вод – светлые. Видимых патологических изменений не выявлено. Удаление последа: отделился самостоятельно без затруднений. Особенности последа нет. Введение средств, сокращающих матку - введено Окситоцин 5ЕД внутривенно медленно на изотоническом растворе 500 мл. Зашивание разреза на матке - непрерывным швом по Шмидену, второй ряд - отдельными швами. Общая кровопотеря 600 мл. Ревизия брюшной полости. Послойное восстановление передней брюшной стенки.

Родился живой доношенный ребенок, мальчик, массой 3050 грамм, ростом 50 см, оценка состояния по шкале Апгар 8-9 баллов.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Выписана под наблюдение врачом акушером-гинекологом и гематологом. Продолжить НМГ (Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки в течение 42 дней после родоразрешения).

Клинический пример 3

Пациентка М-вич Т.И. (МК 2620), 29 лет.

Анамнез жизни: родилась от 10 срочных родов, массой 3200 гр. Ходить начала в возрасте 1 год. Детские инфекционные заболевания – ветряная оспа. ОРВИ не чаще 1-2 раза в год. В 20 лет аппендэктомия.

Вредные привычки: отрицает

Наследственность: не отягощена.

Переливания крови и препаратов крови: отрицает

Гинекологический анамнез: Менархе в 12 лет, менструальный цикл установился сразу, по 5 дней, через 27 дней, умеренные, безболезненные. Начало половой жизни в 19 лет.

Брак: незарегистрированный. Контрацепция – барьерная (презерватив).

Гинекологические заболевания: в 20 лет во время проведения аппендэктомии выявлена доброкачественная опухоль правого яичника, проведена цистэктомия/резекция, без осложнений. Медицинская документация не предоставлена, полным объемом информации не владеет.

Акушерский анамнез.

Исходы предыдущих беременностей:

1 беременность - 2017 год – индуцированные преждевременные роды в 36-37 недель беременности по поводу антенатальной гибели плода (со слов, по патогистологическому заключению тромбоз артерии пуповины). Медицинская документация не предоставлена. Прицельно не обследована.

2 беременность - 2019 год – спонтанные поздние преждевременные роды при сроке беременности 36-37 недель, Девочка, 2840 г, здорова. Послеродовый период протекал без осложнений.

3 беременность - настоящая, наступила спонтанно в естественном цикле. Вне беременности консультирована гематологом, выявлена Тромбофилия

обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО. Назначено лечение НМГ (Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки) с прегравидарного периода.

Течение настоящей беременности: На учете в женской консультации с 10 недель 4 дней. Общая прибавка массы тела 10 кг. Динамика АД: повышение АД в течение настоящей беременности отрицает.

I триместр: 1 комбинированный скрининг – без патологии.

В сроке 7-8 недель: Тромбодинамика: Tlag – 0,9 мин; Vst – 28,3 мкм/мин; Cs – 1112 мкм; QPI – I – 62,1; II- 23,7; III – 12,5; 1,7%.

В 7-8 недель беременности консультирована повторно гематологом. Диагноз тот же. Рекомендовано продолжить лечение НМГ в той же дозе.

II триместр: В сроке 21-22 недели: Тромбодинамика: Tlag – 0,9 мин; Vst – 29,5 мкм/мин; Cs – 1083 мкм; QPI – I – 60,9; II- 23,8; III – 12,3; 4,0%.

Титры антирезус-антител не выявлялись в 20, 28 недель беременности. Антирезусный иммуноглобулин введен в 28 недель беременности.

III триместр:

В 30 недель беременности повторно консультирована гематологом, рекомендации те же до родоразрешения.

В сроке 35-36 недель: Тромбодинамика: Tlag – 1,1 мин; Vst – 30,2 мкм/мин; Cs – 11949 мкм; QPI – I – 59,3; II- 25,1; III – 13,4; 2,2%.

В 38 недель беременности поступила в АОПБ СККПЦ в плановом порядке для родоразрешения с диагнозом - Беременность 38 недель. Головное предлежание плода. Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

В АОПБ обследована:

По данным УЗИ: Головное предлежание плода. ПМП-3418-3318гр. ИАЖ- норма. Допплерография без патологии.

Принимая во внимание срок гестации, наличие тромбофилии обусловленной дефицитом протеина S, группа высокого риска ВТЭО, проведена подготовка родовых путей с использованием ПГЕ2 (динопростон 0,5

интрацервикально 22.05.2021 с 09:00, №3), эффект получен («зрелые родовые пути»). 25.05.2021 года проведена индукция родов путем амниотомии.

25.05.2021 16:25 - по биомеханизму родов переднего вида затылочного предлежания родился живой доношенный ребенок мужского пола, массой 3250 г, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, тугим однократным обвитием пуповины вокруг шеи плода. Отделен от матери. Длина/окружность головки 51/35 см. Состояние родильницы удовлетворительное. Пуповинная кровь взята на группу, резус, билирубин, гемоглобин, пр. Кумбса. С целью профилактики кровотечения введено: 10 ЕД Окситоцина внутримышечно.

Через 5 минут отделилась и выделилась плацента по Шульце.

Плацента осмотрена: со всеми дольками и оболочками.

Плацента 14*14*2,5см, центральное расположение пуповины, длина пуповины 60 см, отправлена на патогистологическое исследование.

Родовые пути осмотрены в зеркалах целы.

Общая кровопотеря 250 мл.

Диагноз после родов: Беременность 38 недель 5 дней. Головное предлежание плода. Роды 3-и, срочные, индуцированные. Тромбофилия обусловленная дефицитом протеина S. Группа высокого риска ВТЭО. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Послеродовый период протекал без осложнений.

Выписана под наблюдение врачом акушером-гинекологом и гематологом. Продолжить НМГ (Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки в течение 42 дней после родоразрешения).

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тромбофилии, приобретенные или наследственно обусловленные, являются фактором, многократно повышающим риск развития тромбоза сосудов и считаются одной из основных причин смерти в современном мире. В акушерско-гинекологической практике этой проблеме уделяется особое внимание, в связи с угрозой для здоровья и жизни матери и ребенка, связанной с прогрессированием широкого спектра заболеваний и синдромов: невынашивания беременности, синдрома потери плода, преэклампсии, неудач экстракорпорального оплодотворения и др.

Тромбофилии, вызванные дефицитом протеинов С и S, встречаются не часто, составляя в общей когорте населения 0,2% – 0,4% и 0,03% - 1,3%, соответственно [138, 154, 159, 166, 179, 218]. Однако, эти дефициты относят к факторам высокого риска: наступление беременности при этих генетических аномалиях является достаточно проблематичным, у беременных отмечают высокий риск развития ВТЭО, угрозу ранних и поздних репродуктивных потерь [104, 135, 139].

Многочисленные исследования позволили выявить закономерности динамики сериновых протеаз плазмы в период беременности. Так, уже в течение первого триместра наблюдается снижение уровня активной формы протеина S, достигающее минимальных значений во втором триместре с сохранением стабильно низких значений вплоть до родов. Не исключено, что причиной таких изменений является компенсаторное увеличение содержания C4b-компонента комплемента, образующего комплекс с протеином S и переводящего его молекулу в неактивную форму. Наличие исходного дефицита протеина S усугубляет нарушения гемостаза беременной, повышая риск тромботических осложнений. Уровень протеина С, напротив, не имеет значительных колебаний во время беременности. Однако концентрация в плазме активной формы этой протеазы, в свою очередь, зависит от взаимодействия с циркулирующими молекулами протеина S.

В основе развития тромботических осложнений у беременных с дефицитом протеинов S и C, представляющих собой витамин K-зависимые белки плазмы, лежит нарушение регуляторной роли этих естественных антикоагулянтов процессов свертывания крови, которая реализуется посредством их собственной кофакторной функции с ингибитором пути тканевого фактора- α (TFPI α) и/или прямой антикоагулянтной активности [94, 122, 140, 159, 184, 200].

Прогрессирующее развитие тромботических нарушений приводит к дефекту инвазии трофобласта, усилению апоптоза клеток трофобласта, дефектам имплантации и плацентации, и, как следствие этих процессов, к гипоперфузии, задержке роста и последующей потере плода [78, 99, 155, 177, 222].

Одним из решений данной проблемы является своевременная диагностика тромбофилий, обусловленных генетическими мутациями. В этом контексте тромбофилии вследствие дефицита протеинов S и C, несмотря на столь редкую их выявляемость, требуют пристального внимания специалистов и применения на практике новых современных диагностических технологий.

Другим не менее важным аспектом остается эффективная реабилитация женщин после гестационных потерь с проведением подробной разъяснительной работы по объяснению причин развития осложнений беременности в условиях выявленной тромбофилии и необходимость проведения прегравидарной подготовки для благополучного исхода будущей беременности [13, 17, 28, 48, 56, 59, 62].

Целью настоящего исследования было совершенствование методов диагностики и оценки эффективности прегравидарной коррекции нарушений гемостаза у пациенток с дефицитом протеинов C и S и осложненным течением беременности на основе использования интегрального теста пространственной тромбодинамики и количественной визуализации тромбоцитов.

Для выполнения цели были поставлены и реализованы следующие задачи: изучить анамнестические данные, особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с дефицитом протеинов C и S; изучить влияние прегравидарной подготовки на течение беременности и динамику показателей

гемостаза у женщин с дефицитом протеинов С и S; оценить диагностическую значимость показателей теста тромбодинамики и морфоденситометрических параметров тромбоцитов в сравнении с рутинными методами исследования гемостаза у женщин с дефицитом протеинов С и S в различные сроки беременности; провести корреляционный анализ между показателями традиционных и интегральных методов исследования гемостаза у женщин с дефицитом протеинов С и S, обосновать целесообразность комплексного подхода к персонифицированной оценке нарушений гемостаза беременных с дефицитом протеинов С и S в различные сроки гестации.

Обследованы 90 женщин, которые обратились до наступления беременности и на ранних сроках гестации: 40 беременных с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом по ВТЭО и тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S) – группы 1 и 2, наблюдаемых в течение I, II и III триместров гестации (в сроки 7-8, 20-22 и 35-37 недель); 30 - с физиологическим течением беременности, включенных в группу 3 (сравнения), обследованных в I, II и III триместрах гестации (в сроки 7-8, 20-22 и 35-37 недель); 20 небеременных женщин в возрасте от 18 до 43 лет- группа 4 (контрольная).

Анализ клинико-anamнестических данных обследованных беременных с дефицитом протеинов С и S подтвердил значение основных детерминат, характеризующих особенности их общего состояния: возраст (>35 лет), избыточная масса тела (ИМТ>25), полиморбидность (>2 экстрагенитальных заболеваний у 50,5%), варикозная болезнь нижних конечностей (у 34,4%), отягощенный семейный анамнез (инсульты, инфаркты, ТЭЛА родственников у 47,5%), низкий уровень репродуктивного здоровья. Полученные нами результаты полностью согласуются с данными российских и зарубежных исследователей, указывающих на роль этих факторов в увеличении риска развития гестационных тромбозов [36, 39, 116, 148].

Возможность зачатия и вынашивания беременности у этой категории женщин может быть реализована при проведении эффективной и адекватной

прегравидарной терапии, комплекс мероприятий которой направлен на подготовку организма женщины к полноценному зачатию, вынашиванию и рождению здорового ребенка. Поэтому для женщин с дефицитом протеинов С и/или S является патогенетически обоснованным применение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, целью которой является предотвращение микротромбозов в системе мать–плацента–плод [129, 134, 166, 239].

Однако, следует признать, что эффективность применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для улучшения исхода беременности продолжает активно обсуждаться исследователями [208, 227]. Нет единого мнения по поводу оптимальной стратегии борьбы с угрозой развития тромбозов беременных: варианты чрезвычайно разнообразны и включают как предложения пассивного наблюдения за показателями гемостаза, учитывая отсутствие в ряде рандомизированных исследований доказанного преимущества применения антикоагулянтов, так и рекомендации обязательной тромбопрофилактики с использованием НМГ [7, 72, 84].

Остаются открытыми для изучения детали молекулярно-клеточного механизма участия НМГ в процессах плацентации, который, предположительно, может быть реализован через проявление апоптотического действия НМГ на стадии миграции и инвазии трофобласта [101, 134, 146, 161, 215], усиление миграционной активности клеток трофобласта, которое было установлено в экспериментах *in vitro* [129, 228], а также стимулирование эндотелиальных клеток к синтезу и высвобождению активатора плазминогена тканевого типа, способствующего преобразованию плазминогена в плазмин для активации фибринолиза [84].

Полученные сведения о положительном влиянии НМГ на течение и исход беременности, несмотря на их некоторую противоречивость, являются основными аргументами для рекомендаций профилактического назначения гепаринов в качестве прегравидарной подготовки, а также, начиная с первого триместра гестации [2, 17, 26, 34, 38, 62, 195, 196].

В этом контексте перед акушерами-гинекологами стоит задача создания для пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и/или диагностированным дефицитом протеинов С и/или S, условий, максимально благоприятствующих эффективному процессу имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта [28, 59, 229].

Раннее применение НМГ на стадии прегравидарной подготовки по сравнению с назначением терапии в более поздние сроки призвано обеспечить возможность адекватного развития и созревания ворсинчатого древа и разветвленной сети капиллярных сосудов, нивелировать угрозу микротромбообразования и ишемических изменений плаценты, а также проявлений последующих плацентарных нарушений [62, 101, 146, 161]. Фактическим подтверждением реализации этих механизмов служат полученные при морфологических исследованиях сведения о повышении экспрессии VEGF-A синцитиотрофобластом ворсин, увеличении удельной плотности ворсин и капиллярной сети, коррелирующими со сроками начала терапии НМГ [61, 129, 146, 161].

Этими научными фактами мы руководствовались в своей работе при изучении значения прегравидарной подготовки препаратами НМГ или назначения антикоагулянтной терапии на ранних сроках беременности.

В то же время проведение тромбопрофилактики требует постоянного контроля за состоянием тромбоцитарного и плазменного гемостаза беременной на высоко качественном лабораторном уровне, включающем достаточно широкий перечень лабораторных исследований, которые могут быть использованы для оценки системы гемостаза. Однако, многие методы гемостазиологического исследования имеют определенные ограничения, касающиеся определения только отдельных компонентов гемостаза, или низкой чувствительности, или низкой информативности в плане контроля за применением препаратов НМГ [17, 28, 70, 176].

Хорошие возможности предоставляет глобальный тест оценки гемостаза – Тромбодинамика, позволяющий проводить количественный анализ особенностей

роста фибринового сгустка [141, 194, 207]. Дополнительную информацию о состоянии тромбоцитарного звена гемостаза предоставляет технология морфоденситометрического анализа тромбоцитов в режиме реального времени с использованием технологии количественного фазового имиджинга (QPI) [163, 234].

Динамика физиологической перестройки системы гемостаза в течение беременности достаточно хорошо изучена и демонстрирует тесную связь глубины (уровня) и характера изменений ее основных компонентов с гестационным сроком. Направленность этих адаптационно-компенсаторных изменений связана с формированием условий физиологической гиперкоагуляции, уменьшением активности фибринолиза, снижением содержания и уменьшением активности естественных антикоагулянтов, а также повышением активности клеточного звена гемостаза [124]. Исходно повышенная способность к тромбообразованию у беременных с дефицитом протеинов С и/или S является патофизиологической платформой, провоцирующей возникновение и развитие катастрофической сосудистой ситуации в плаценте, которая непосредственным образом будет влиять на исход беременности.

Поэтому остро стоит вопрос получения детальной и оперативной информации о состоянии и функциональной активности компонентов гемостаза беременной.

Метод тромбодинамики уже доказал свою состоятельность при исследовании гемостаза во время беременности [29, 31, 61, 72]. Была показана возможность прогнозирования угрозы тромботических состояний, выделения группы риска и контроля эффективности антикоагулянтной терапии [29, 145, 207, 220].

На основании полученных нами данных можно считать, что объективными критериями нарушений гемостаза на разных сроках гестации у беременных с дефицитом протеинов С и/или S на фоне терапии НМГ по отношению к показателям физиологической беременности, являются увеличение на 16% и более ($p < 0,05$) скоростных (стационарная скорость сгустка, V_{st}) параметров и

снижение на 10% и более ($p < 0,05$) пространственных (размер сгустка, CS) параметров теста тромбодинамики.

Эти результаты полностью согласуются с данными других исследователей, продемонстрировавших, что параметры тромбодинамики, характеризующие скорость формирования, структуру (оптическую плотность) и размеры формируемого фибринового сгустка объективно отражают коагуляционный потенциал беременной [61, 234]. Важно подчеркнуть, что авторами подтверждена высокая чувствительность теста к гепаринам при оценке их антикоагулянтного действия в широком диапазоне концентраций [145, 207, 220]. При этом преимуществами использования Тромбодинамики в качестве интегрального теста даже по сравнению с другими глобальными методами коагуляции являются высокая чувствительность к изменениям показателей, хорошая стандартизация и унификация методики, обеспечение персонализированного подхода к оценке параметров гемостаза пациентов (вне зависимости от пола и возраста), что свидетельствует о высоком качестве проводимых анализов и убедительности полученных результатов [29, 207, 220].

Использование метода real-time визуализации тромбоцитов периферической крови с оценкой их морфологической структуры и размерных параметров выявило характерные изменения морфоденситометрических показателей QPI у беременных с дефицитом протеинов С и S: увеличение доли активированных тромбоцитов более 33%, а медианных значений диаметра и периметра клеток на 14 и 20% ($p < 0,05$).

Кроме того, в процессе работы были определены диапазоны значений морфоденситометрических показателей тромбоцитов периферической крови диапазоны значений, полученные в исследуемой выборке, в разные сроки беременности и установлено наличие корреляций умеренной силы между денситометрическими и рутинными гемостазиологическими показателями: содержанием форм «покоя» тромбоцитов и величиной D-димера ($r = -0,51$, $p < 0,05$), содержанием форм «покоя» и величиной AUC агрегатограммы ($r = -0,65$, $p < 0,05$);

прямых корреляций умеренной силы между активированными тромбоцитами и величиной ТВ ($r=0,543$, $p<0,05$).

Проведенные исследования являются приоритетными. Исследование гетерогенности популяции и морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови с применением современных диагностических технологий, в том числе и методами визуализации, уже успешно предпринимались при ряде акушерских состояний (физиологической и осложненной беременности) [150, 199, 201, 202, 224, 240]. Применение технологии QPI дало возможность не только оценить особенности морфологии каждого отдельного тромбоцита, включая ультраструктурные изменения, связанные с состоянием гранулярного аппарата, формированием в зависимости от активационного статуса клетки псевдоподий и спикул, а также размерные показатели (диаметр, периметр, высоту, площадь и объем), но и спроецировать полученные данные на всю циркулирующую популяцию, оперативно проведя анализ достаточного числа цитообъектов, суммируя данные и стратифицируя клетки по различным показателям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные нами исследования открывают новые возможности объективной и оперативной оценки компонентов системы гемостаза для более глубокого понимания особенностей функционирования звеньев гемостаза в разные сроки беременности в условиях ее физиологического или осложненного течения.

Полученные нами результаты свидетельствуют о важности комплексного подхода в оценке адаптационно-компенсаторных изменений коагуляционного и клеточного гемостаза, позволяющего проводить лабораторный контроль за эффективностью и патогенетически обоснованной коррекцией выявленных нарушений. Кроме того, с использованием традиционных и новых диагностических методик показана целесообразность проведения прегравидарной подготовки беременных с тромбофилиями, позволяющая снизить частоту осложнений, улучшить течение и перинатальные исходы настоящей беременности.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с дефицитом протеинов С и/или S выявлен комплекс клиничко-анамнестических факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением беременности, включая возраст старше 35 лет, избыточную массу тела, полиморбидность, варикозную болезнь, отягощённый семейный анамнез по тромботическим осложнениям, а также нарушения репродуктивного здоровья. Указанные факторы в совокупности могут рассматриваться как значимые предикторы гестационных осложнений у данной категории пациенток.

2. У пациенток с дефицитом протеинов С и/или S, получавших прегравидарную антикоагулянтную подготовку с использованием низкомолекулярных гепаринов, отмечалась тенденция к более благоприятному течению беременности по сравнению с пациентками, у которых терапия была начата после наступления беременности: частота срочных родов составила 86,2% против 63,6%, преждевременных родов — 31% против 36,4%, осложнений беременности — 51,7% против 63,6%, соответственно. Данные различия могут свидетельствовать о потенциальной клинической значимости более раннего начала тромбопрофилактики.

3. Рутинные показатели коагуляционного гемостаза в большинстве случаев оставались в пределах референсных значений и не позволяли достоверно дифференцировать степень гиперкоагуляции у беременных с дефицитом протеинов С и/или S. В то же время интегральные методы продемонстрировали большую чувствительность к изменениям гемостаза: у пациенток с тромбофилией отмечалось увеличение стационарной скорости роста сгустка (V_{st}) на $\geq 16\%$ (31,4 vs 27 мкм/мин; $p < 0,05$) и снижение его размера (CS) на $\geq 10\%$ (813 vs 1189 мкм; $p < 0,05$) по сравнению с физиологической беременностью. Дополнительно выявлены изменения тромбоцитарного звена: увеличение доли активированных тромбоцитов более 33% и увеличение медианных значений диаметра и периметра клеток на 14–20% ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о большей

информативности интегральных методов (тромбодинамика и QPI) по сравнению с рутинными тестами при оценке гемостаза у данной категории пациенток.

4. Определены диапазоны референсных значений морфоденситометрических показателей тромбоцитов периферической крови в разные сроки беременности. Установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между показателями тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза: выявлены обратные корреляции умеренной силы между долей тромбоцитов покоя и уровнем D-димера ($r = -0,51$; $p < 0,05$), а также площадью под кривой агрегатограммы (AUC) ($r = -0,65$; $p < 0,05$); и прямая корреляция между долей активированных тромбоцитов и тромбиновым временем ($r = 0,543$; $p < 0,05$). Полученные данные указывают на взаимозависимость функционирования отдельных звеньев гемостаза и обосновывает целесообразность комплексного подхода к персонафицированной оценке нарушений гемостаза с учетом тромбоцитарного и коагуляционного компартментов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для женщин с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом и выявленной тромбофилией, обусловленной дефицитом протеина С и дефицитом протеина S, прегравидарная подготовка должна быть строго обязательным этапом планирования беременности, призванным нивелировать дефекты коагуляции и фибринолитической системы, приводящих к нарушению инвазии трофобласта и имплантации.

2. Назначение НМГ пациенткам с дефицитом протеинов С и/или S следует осуществлять совместно с врачом-гематологом с индивидуальным подбором режима и дозы антикоагулянтной терапии с учётом массы тела, степени тромботического риска, акушерского анамнеза и действующих клинических рекомендаций.

3. Для оценки эффективности прегравидарной подготовки пациенткам с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом и выявленным дефицитом протеина С и S, рекомендуется, наряду с рутинными тестами (например, гемостазиограмма), использовать скоростные и пространственные параметры интегрального теста тромбодинамика.

4. Оценку нарушений гемостаза беременных с тромбофилией на разных этапах гестации целесообразно проводить комплексно, с анализом функциональных и антигенных тестов диагностики дефицита протеинов С и S, паттернов (биомаркеров) коагуляции (с оценкой уровня и активности протеинов С и S), а также функционального состояния тромбоцитов, ориентируясь на диапазон референсных значений для физиологической беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП – артерии пуповины

АТ III – антитромбин III

АФА – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БПР – бипариетальный размер

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВТЭО – венозные тромбэмболические осложнения

ГАГ – гликозаминогликаны

ГР – глутатионредуктазы

ДБ – длина бедра

ДИ – доверительный интервал

ЗРП – задержка роста плода

ЗРП – задержка роста плода

ИМ – интерференционная микроскопия

МВК – максимальный вертикальный карман

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НФГ – нефракционированные гепарины

ОГ – окружность головы

ОЖ – окружность живота

ОШ – отношение шансов

ПВ – протромбиновое время

ПИ – протромбиновый индекс

ПИ – пульсационный индекс

ПМП – предполагаемая масса плода

ПН – плацентарные нарушения

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭ – преэклампсия

СМА – средняя мозговая артерия

ТВ – тромбиновое время

ТД – Тромбодинамика

ТМ – трансляционная медицина

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвукового исследования

ФГ – фибриноген

ФК – фазовый контраст

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

ЦТК – цикл трикарбоновых кислот

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

DIS – микроскопия дифференциального интерференционного контраста

QPI – компьютерный фазовый имиджинг

TF – тканевой фактор

ULMWH – гепарины сверхнизкой молекулярной массы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов / В.О. Бицадзе, Е.В. Слуханчук, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 3. – С. 295-312. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216.
2. Антикоагулянты: методы контроля дозы и ингибиторы / В.О. Бицадзе, Е.В. Слуханчук, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 158-175. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.293.
3. Бабаева, Н. Н. К. Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Бабаева Нигяр Наби Кызы; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 151 с.
4. Багдасарова, Ю.С. Осложнения и исходы беременности у пациенток с носительством антифосфолипидных антител при различных методах лечения / Ю.С. Багдасарова, М.С. Зайнулина, М.Г. Николаева // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 176-187. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.414.
5. Беременность и роды у женщины с гомозиготной мутацией фактора Лейдена и тромбозом на фоне приема гормональных контрацептивов в анамнезе / Н.М. Хамани, В.О. Бицадзе, О.Ю. Каплина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 175-179. – DOI: 10.18565/aig.2019.2.175-179.
6. Блесман, А.И. Наноинженерия. Введение в специальность : конспект лекций / А.И. Блесман, Е.А. Рогачев. – Омск : Издательство ОмГТУ, 2018. – 56 с.
7. Блощинская, Г.В. Оптимизация использования антикоагулянтной терапии при профилактике гестационных осложнений у беременных с тромбофилией / Г.В. Блощинская, И.А. Блощинская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 79-84. – DOI: 10.35177/1994-5191-2019-2-79-84.

8. Василенко, И. А. Количественный фазовый имиджинг - инновационная неинвазивная технология экспресс-диагностики на основе когерентно-фазовой микроскопии и клеточной томографии / И. А. Василенко, В. Б. Метелин, Н. И. Шихина // Юбилейный сборник научных трудов кафедры прикладной математики и программирования по итогам работы постоянно действующего семинара «Теория систем» : Сборник научных трудов постоянно действующего семинара «Теория систем», Москва, 10 марта 2020 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)", 2020. – С. 11-21.
9. Васильева, А.А. Применение современных методов оценки показателей антикоагулянтной системы у беременных / А. А. Васильева, М. Л. Золотавина, А. А. Комаренко // Актуальные вопросы биологической физики и химии. – 2021. – Т. 6. – № 1. – С. 169-174.
10. Венозные и артериальные тромбозы в программах ВРТ: эпидемиология и превентивные стратегии / В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Э. Грандоне [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2025. – Т. 19. – № 3. – С. 377-388. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.656.
11. Венозные осложнения во время беременности и в послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия. Клинические рекомендации. // Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). – 2025. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics.
12. Врожденная тромбофилия: мутация гена протромбина G2021A, гетерозиготный вариант / С.А. Новикова, М.В. Чурина, К.В. Полиенко [и др.] // Медицинские новости. – 2023. – № 12 (351). – С. 28-30.
13. Гаспарян, С. А. Особенности этозной трансформации лейкоцитов у беременных с плацентарными нарушениями / С. А. Гаспарян, И. А. Орфанова, И. А. Василенко // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 17. – С. 74-80. – DOI: 10.21518/ms2025-477.

14. Генетическая тромбофилия и антифосфолипидные антитела у женщин с ранней и поздней преэклампсией: ретроспективное когортное исследование / А.С. Антонова, Д.Х. Хизроева, В.О. Бицадзе [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2025. – Т. 19. – № 1. – С. 14-25. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.586.
15. Григорьева, Н.А. Особенности функционального состояния тромбоцитов на доклинической стадии преэклампсии / Н.А. Григорьева, Т.Н. Глухова // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2020. – Т. 22. – № 12. – С. 39-43. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-12-39-43.
16. Демина, Т.Н. Роль генетических типов тромбофилий в развитии гестационных осложнений у женщин с предшествующим неблагоприятным исходом беременности и тактика лечения / Т.Н. Демина, А.А. Хвесик // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2024. – Т. 28. – № 4. – С. 33-44.
17. Дискуссионные вопросы применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбозных осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Резолюция Совета экспертов / О.Б. Иртюга, Р.Г. Шмаков, Т.В. Вавилова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28. – № 4. – С. 7-14. – DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5421.
18. Доброхотова, Ю.Э. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня (Протокол ESHRE 2023 г., Национальные клинические рекомендации «Привычный выкидыш» 2021 г., материалы Всемирного конгресса ESHRE 2023 г.) / Ю.Э. Доброхотова, П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2023. – Т. 6. – № 3. – С. 219-225. – DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-3-1.
19. Забытые ступени нейровизуализации / А.А. Савелов, Е.Д. Петровский, А.М. Коростышевская [и др.] // *Успехи физиологических наук*. – 2021. – Т. 52. – № 4. – С. 33-53.
20. Зубенко, В.Б. Особенности течения беременности у пациенток с тромбофилией и аномалиями расположения плаценты / В.Б. Зубенко, А.И. Ловкова // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17. – № 4. – С. 411-419. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.421.

21. Исомадинова, Л.К. Роль тромбодинамики в оценке гемостаза у беременных с варикозной болезнью второй стадии: сравнительный анализ современных и традиционных методов / Л.К. Исомадинова, Д. Тожиева // World conference on modern research approaches. – 2025. – Т. 1. – № 1. – С. 118-126.
22. Карелкина, Е. В. Глава 4. Легочная гипертензия у беременных / Е. В. Карелкина, О. М. Моисеева // Респираторная медицина : руководство: в 5 томах. – Издание третье, дополненное и переработанное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «ПУЛЬМОМЕДИА», 2024. – С. 76-91. – DOI: 10.18093/978-5-6052509-1-3-2024-4-76-91.
23. Клинико-лабораторные характеристики мигрени на фоне антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии / Л.Р. Дашдамирова, О.Н. Воскресенская, Д.Х. Хизроева [и др.] // Российский журнал боли. – 2025. – Т. 23. – № 3. – С. 52-57. – DOI: 10.17116/pain20252303152.
24. Клиническая и лабораторная характеристика больных наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII в российской популяции / Е.В. Яковлева, Е.Ю. Щемелева, В.В. Саломашкина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2025. – Т. 70. – № 4. – С. 511-520. – DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-4-511-520.
25. Клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия / Российское общество акушеров-гинекологов, Корпоративная некоммерческая организация «Ассоциация анестезиологов – реаниматологов», Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. – 2025. – 88 с.
26. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе / Д.Х. Хизроева, Н.Н. Бабаева, Н.А. Макацария [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 528-540. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.361.
27. Краевая, Е. Е. Дифференцированный подход к ведению пациенток с тромбофилией в программах вспомогательных репродуктивных технологий : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата

медицинских наук / Краевая Елизавета Евгеньевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 102 с.

28. Краткие алгоритмы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений во время беременности / Р.Г. Шмаков, Т.В. Вавилова, М.Г. Николаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12 (Прил). – С. 4-12.

29. Крипакова, В.В. Изменения показателей системы гемостаза у женщин с наследственной тромбофилией на разных сроках беременности / В.В. Крипакова, М.Л. Золотавина, Г.Н. Бодовец // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований: X Международная научно-практическая конференция (Саратов, 27 марта 2021 г.) – Саратов, 2021. – С. 20-30.

30. Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста / О.Н. Старцева, Н.Н. Зыбина, Е.Я. Жарова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51. – № 6. – С. 333-343. – DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-03.

31. Лабораторная поддержка оценки системы гемостаза при физиологически протекающей беременности: в группах риска по развитию тромбозов и гестационных осложнений – мнение экспертов / Т.В. Вавилова, А.П. Момот, Л.П. Папаян [и др.] // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 55-64. – DOI: 10.17116/labs2019803155.

32. Леонова, А. А. Задержка роста плода : критерии диагностики на основании определения уровня экспрессии фетальных экзосомальных нейрональных белков : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Леонова Анастасия Александровна; «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – 165 с.

33. Макацария, А.Д. Женское здоровье в фокусе: современные вызовы, терапевтические решения и исторические перспективы / А.Д. Макацария, А.В. Воробьев // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2025. – Т. 19. – № 1. – С. 8-13. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.616.
34. Макацария, А.Д. От маркера к решению: персонализированная акушерско-гинекологическая помощь / А.Д. Макацария, А.В. Воробьев // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2025. – Т. 19. – № 4. – С. 470-475. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.666.
35. Масько, М.В. Наследственные тромбофилии: современное состояние проблемы и возможности лечения прямыми оральными антикоагулянтами. / М.В. Масько // *Рецепт*. – 2025. – Т. 28. – № 4. – С. 436-449. – DOI: 10.34883/PI.2025.28.4.001.
36. Материнские риск-факторы недостаточного роста плода, ятрогенной недоношенности и маловесности новорожденного / А.А. Зиядинов, Е.В. Радзинская, Е.А. Матейкович [и др.] // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2022. – Т. 10. – № 3 (37). – С. 6-15.
37. Мельников, А.П. Изменения гемокоагуляции при физиологически протекающей беременности / А.П. Мельников, Е.В. Богданова, К.Н. Ахвледиани // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2023. – Т. 23. – № 2. – С. 26-33. – DOI: 10.17116/rosakush20232302126.
38. Мельников, А.П. Профилактическая гепаринотерапия в акушерской практике / Мельников А.П., Т.Ю. Хрусталева, И.Н. Бокарев // *Клиническая медицина*. – 2024. – Т. 102. – № 9-10. – С. 727-735. – DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-9-10-727-735.
39. Мухтарова, М. М. Ожирение и тромбофилия – двойная угроза гестационных осложнений / М.М. Мухтарова, З.А. Абусуева, Т.Х. Хашаева // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 26. – С. 57-61. – DOI: 10.33667/2078-5631-2020-26-57-61.
40. Мухтарова, М. М. Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата

медицинских наук / Мухтарова Мадина Мухтаровна; «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Уфа, 2026. – 134 с.

41. Нарушения микроциркуляции и гемостаза у беременных с гестационной гипертензией / Т.И. Власова, Т.И. Шишканова, А.Е. Маркина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 30-43. – DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.30>.

42. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: молекулярно-клеточные ловушки: молекулярно-клеточные механизмы формирования, роль в развитии плацентарных нарушений и преэклампсии / С.А. Гаспарян, А.Г. Топузов, С.М. Ахмедова [и др.] // Альманах клинической медицины. 2023. – Т. 51. – № 8. – С. 469-477.

43. Нестерова, Э. А. Оценка роли родительско-плодовой тромбофилии в формировании суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Нестерова Эльвира Агзамовна; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Челябинск, 2018. – 111 с.

44. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / С.А. Гаспарян, И.А. Орфанова, С.М. Ахмедова, И.А. Василенко // Медицинский алфавит. – 2023. – № 19. – С. 44-48.

45. Орадова, А.Ш. Молекулярно-генетические механизмы тромбофилии: обзор ключевых маркеров и их функциональной значимости / А.Ш. Орадова // Medicine, Science and Education. – 2025. – № 2. – С. 122-129. – DOI: 10.24412/1609-8692-2025-2-122-129.

46. Оруджова, Э. А. Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами задержки роста плода : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Оруджова Эсмира Афлатуновна;

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 145 с.

47. Особенности тромбоцитарного гемостаза у беременных с дефицитом протеина С и дефицитом протеина S: неканонический подход оценки / С.А. Гаспарян, С.М. Ахмедова, О.Ф. Серова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2025. – № 7. – С. 22-27.

48. Ошибки противотромботической терапии при ведении беременности и родов у пациентки после экстракорпорального оплодотворения и переноса двух эмбрионов / Н.С. Стулева, Д.А. Дороничева, И.В. Хамани [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 14. – № 4. – С. 534-538. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.119.

49. Пациент с кардиоэмболическим инсультом: характерные черты и особенности / О.И. Ефимова, М.А. Сергеева, Т.В. Павлова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5. – № 2. – С. 30-38. – DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38.

50. Пестрикова, Т. Ю. Изучение распространенности дефектов в генах системы гемостаза у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе. Выбор рациональной тактики / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, А. Ю. Воробьева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – № 1. – С. 11-20. – DOI: 10.17116/rosakush20222201111.

51. Пестрикова, Т. Ю. Современные представления о плацентарной недостаточности и плацента-ассоциированных осложнениях беременности (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, Т. Д. Ковалева // Новые технологии в акушерстве и гинекологии : Сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции, Хабаровск, 26–27 мая 2022 года / Отв. редактор Т.Ю. Пестрикова. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2022. – С. 59-70.

52. Плацентарные нарушения, ассоциированные с тромбофилией: возможности диагностики, подходы к лечению и предикции / С.А. Гаспарян, С.М. Ахмедова,

И.А. Орфанова, К.А. Папикова // Учебное пособие – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2022. – 72 с.

53. Повторные неудачи ЭКО, тромбозы и тромбофилия / Д.Х. Хизроева, А.С. Антонова, Е.С. Егорова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 6. – С. 792-800. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467.

54. Полянская, А.В. К вопросу о венозных тромбоэмболиях у беременных / А.В. Полянская, В.М. Сиденко // Проблемы и решения в клинике внутренних болезней: сб. науч. тр. сотрудников 2-й каф. внутренних болезней, посвящ. 60-летию кафедры / под общ. ред. Е. Л. Трисветовой. – Минск : БГМУ, 2023. – С. 118-132.

55. Попова, П.О. Врожденные и приобретенные тромбофилии у беременных / П.О. Попова, И.Л. Гуляева // European Journal of Natural History. – 2025. – № 3. – С. 21-25.

56. Прегравидарная подготовка: от планирования беременности к счастливому материнству / М.В. Юрова, А.А. Кордыс, М.А. Белавина [и др.] // Медицинский оппонент. – 2024. – Т. 2. – № 26. – С. 31-35.

57. Проблема профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в реалиях современного акушерства / С. В. Пак, Д. Е. Голенкова, А. Г. Гаврилова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24. – № 2. – С. 104-111. – DOI: 10.17116/rosakush202424021104.

58. Прокопенко, Е.И. Благоприятный исход повторной беременности у пациентки с акушерским атипичным гемолитико-уремическим синдромом в анамнезе / Е.И. Прокопенко, В.М. Гурьева // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50. – № 2. – С. 133-138. – DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-023.

59. Профилактика гестационных осложнений низкомолекулярным гепарином у женщин с различными клиническими формами тромбофилий / О.И. Линева, И.Л. Давыдкин, О.Е. Данилова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 170-176.

60. Профилактика повторного развития задержки роста плода у пациенток с циркуляцией антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией / Э.А. Оруджова, В.О. Бицадзе, М.В. Третьякова [и др.] // Акушерство, Гинекология и

Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 134-142. –DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.309.

61. Роль интегральных методов оценки системы гемостаза в диагностике и трансфизиологической тактике при послеродовом кровотечении / А.В. Диков, О.С. Безнощенко, А.А. Юсупова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 4. – С. 16-23. – DOI: 10.18565/aig.2024.90.

62. Сидельникова, М.Д. Значение прегравидарной подготовки в улучшении перинатальных исходов у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями беременности в анамнезе / М.Д. Сидельникова, М.В. Алексеенкова, О.Б. Панина // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 1. – С. 37-42. – DOI: 10.29296/25877305-2021-01-0.

63. Соболева, В. В. Состояние системы гемостаза при беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий : специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология»; 3.3.8. «Клиническая лабораторная диагностика» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Соболева Виктория Владимировна; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2024. – 135 с.

64. Современные проблемы наследственных тромбофилий в системе «женщина-плацента-плод» / А.Я. Ильина, Е.А. Саркисян, А.А. Комарова [и др.] // Детские инфекции. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. 59-64. – DOI: 10.22627/2072-8107-2025-24-3-59-64.

65. Современный подход к скринингу тромбофилических состояний и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности / И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, Т.Г. Кольтинова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 110-115. – DOI: 10.17116/repro202026041110.

66. Сомонова, О.В. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных / О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, Т.В. Давыдова // Онкогематология. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 409. – DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49.

67. Спичак, И.И. О современных методах диагностики и способах коррекции состояний, связанных с дефицитом естественных антикоагулянтов (обзор литературы с собственным клиническим наблюдением) / И.И. Спичак, К.Б. Волкова, Е.В. Башарова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2022. – № 1. – С. 92-105. – DOI: 10.34710/Chel.2022.13.90.015.
68. Сравнительный анализ российских и международных рекомендаций по снижению риска венозных тромбозных осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде / А.А. Полянцев, Д.В. Фролов, М.Д. Андреева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 120-124. – DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-120-124.
69. Сушко, Т.А. Возможности применения надропарина кальция с целью профилактики тромботических осложнений при риске коагулопатического кровотечения / Т.А. Сушко, М.С. Зайнулина // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 6. – С. 801-810. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.469.
70. Трансфизиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных высокого риска развития кровотечения при контроле гемостаза. / А.Ю. Королев, Т.А. Федорова, А.В. Пырегов [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 29-38. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-29-38.
71. Тромбодинамика и количественный фазовый имиджинг тромбоцитов в оценке гемостаза беременных с дефицитом протеина С / протеина S / И.А. Василенко, С.А. Гаспарян, С.М. Ахмедова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 19. – С. 49-54. – DOI: 10.33667/2078-5631-2023-19-49-54.
72. Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии. / А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, С.А. Васильев [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 256-266. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.
73. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода / Э.А. Оруджова, Н.В. Самбурова, Е.В. Аничкова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 2. – С. 189-200. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223.

74. Тромбофилия в акушерской практике / А.П. Мельников, М.Г. Кащук, К.Н. Ахвледиани [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99. – № 1. – С. 15-20. – DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20.
75. Хвесик, А. А. Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Хвесик Анна Андреевна; ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького». – Донецк, 2025. – 182 с.
76. Хисматуллин, Р.Р. Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии / Р.Р. Хисматуллин, Р.И. Литвинов // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105. – № 1. – С. 99-109. – DOI: 10.17816/KMJ497349.
77. Черепанова, В. В. Глава 8. Анемии и нарушения системы гемостаза при беременности / В. В. Черепанова // Внутренние болезни и беременность: тактика применения лекарств : Учебное пособие. В 2-х частях. – 2-е издание, дополненное и переработанное. – Нижний Новгород : Приволжский исследовательский медицинский университет, 2023. – С. 112-157.
78. Что изменилось за год в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц? / В.О. Бицадзе, М.С. Зайнулина, Д.Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 4. – С. 533-545. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.439.
79. Шперлинг, М. И. Экстрагенитальная патология и беременность : диагностика и лечение : руководство для врачей / М. И. Шперлинг, Н. В. Шперлинг. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 201 с. – ISBN 978-5-9704-8001-4.
80. Щуров, Д.Г. Клинико-экономический анализ применения теста тромбодинамики у пациенток, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации / Д.Г. Щуров, В.С. Домбровский // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика

и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14. – № 2. – С. 124-135. – DOI: 17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.082.

81. Явелов, И.С. Антикоагулянты в лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей: возможности и ограничения / И.С. Явелов, К.А. Капериз, О.М. Драпкина // Атеротромбоз. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 94-102. – DOI: 10.21518/2307-1109-2021-11-2-94-102.

82. A Clinical and Ethical Dilemma: Expectant Management for Ectopic Pregnancy with a Vital Fetus in a Low-Resource Setting / M. Orsi, F.M. Janneh, A. Sesay [et al.] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12(17). – P. 5642. – DOI: 10.3390/jcm12175642.

83. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology / D. Pastori, V.M. Cormaci, S. Marucci [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3169. – DOI: 10.3390/ijms24043169.

84. A disproportionality analysis of low molecular weight heparin in the overall population and in pregnancy women using the FDA adverse event reporting system (FAERS) database / H. Xu, N. Xu, Y. Wang [et al.] // Front Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1442002. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1442002.

85. A point of view on hereditary thrombophilia and low-molecular-weight heparin incorporating the management in pregnancy and involving thyroidology / S. Dugalić, J. Todorović, M. Macura [et al.] // Rev Assoc Med Bras (1992). – 2023. – Vol. 69. – № 9. – P. e20230735. – DOI: 10.1590/1806-9282.20230735.

86. A potential mechanism for the cytoprotective effects of activated protein C-released endothelial extracellular vesicles / K. Das, S. Keshava, T. Mukherjee [et al.] // Blood. – 2024. – Vol. 143. – № 16. – P. 1670-1675. – DOI: 10.1182/blood.2023023518.

87. A randomized, controlled clinical study of low-molecular-weight heparin improving pregnancy outcomes in PCOS women undergoing IVF: study protocol / O. Huang, H. Ding, D. Wu [et al.] // Trials. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 16. – DOI: 10.1186/s13063-023-07877-x.

88. A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss / O. Iordache, D.M. Anastasiu-Popov, D.M.

Anastasiu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19. – № 24. – P. 16500. – DOI: 10.3390/ijerph192416500.

89. A retrospective study on the use of low-molecular-weight heparin for prevention of pregnancy-related recurrent venous thromboembolism and obstetrical complications. / M. Abbattista, M. Capecchi, F. Gianniello [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2023. – Vol. 34. – № 2. – P. 111-117. – DOI: 10.1097/MBC.0000000000001190.

90. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between the FV H1299R Variant and the Risk of Recurrent Pregnancy Loss / A. P. Capra, A. Ardizzone, S. Briuglia [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 1608. – DOI: 10.3390/biology11111608.

91. A systematic review on anti-Xa monitoring in the therapeutic use of low-molecular-weight heparins / T.C.C. Jaspers, P.C. Remmelzwaal, E.P.S. Weersink [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2025. – Vol. 23. – № 10. – P. 3033-3055. – DOI: 10.1016/j.jtha.2025.06.025.

92. Advances in Platelet Function Testing-Light Transmission Aggregometry and Beyond / J. Le Blanc, F. Mullier, C. Vayne [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. – № 8. – P. 2636. – DOI: 10.3390/jcm9082636.

93. ALIFE2 Block Writing Committee; ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial / S. Quenby, K. Booth, L. Hiller [et al.] // *Lancet*. – 2023. – Vol. 402. – № 10395. – P. 54-61. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1.

94. Alternate functions of physiological anticoagulants / T. Prouse, A.E. Mast, V. Ignjatovic [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2025. – Vol. 23. – № 12. – P. 3757-3768. – DOI: 10.1016/j.jtha.2025.08.014.

95. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing / S. Middeldorp, R. Nieuwlaat, L. Baumann Kreuziger [et al.] // *Blood Adv*. – 2023. – Vol. 7. – № 22. – P. 7101-7138. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010177.

96. An in vitro study of coagulation evaluation in obstetric hemorrhage for pregnancy-induced hypertension with coagulation and platelet function analyzer / C. Cao, Y. Maimaitijiang, Y. Wang [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2024. – Vol. 43. – № 1. – P. 2366824. – DOI: 10.1080/10641955.2024.2366824.
97. Antonio, C.A.T. Integrating Rapid Evidence Generation and Synthesis in the Researcher's Methods Toolkit / C.A.T. Antonio // *Acta Med Philipp*. – 2023. – Vol. 57. – № 11. – P. 3-4. – DOI: 10.47895/amp.v57i11.9097.
98. Arachchillage, D.J. Pleiotropic Effects of Heparin and its Monitoring in the Clinical Practice / D.J. Arachchillage, S. Kitchen // *Semin Thromb Hemost*. – 2024. – Vol. 50. – № 8. – P. 1153-1162. – DOI: 10.1055/s-0044-1786990.
99. Arachchillage, D.R.J. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? / D.R.J. Arachchillage, M. Makris // *Semin Thromb Hemost*. – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 50-60. – DOI: 10.1055/s-0038-1657782.
100. Asmis, L. Thrombophilia Testing – a Systematic Review / L. Asmis, P. Hellstern // *Clin Lab*. – 2023. – Vol. 69. – № 4. – DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.220817.
101. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss / E.N. Hamulyák, L.J. Scheres, M.C. Marijnen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 5. – № 5. – CD012852. – DOI: 10.1002/14651858.
102. Assessment-based management of placenta-mediated pregnancy complications: Pragmatism until a precision medicine approach evolves / B. Brenner, E. Papadakis, I.A. Greer [et al.] // *Br J Haematol*. – 2023. – Vol. 202. – № 1. – P. 18-30. – DOI: 10.1111/bjh.18856.
103. Association of Global Coagulation Profiles With Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis: A Sex Disaggregated Analysis From the BioHEART-CT Study / K.A. Kott, M.C. Morel-Kopp, S.T. Vernon [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2021. – Vol. 10. – № 20. – P. e020604. – DOI: 10.1161/JAHA.120.020604.
104. Association of lupus anticoagulants with risk factors for obstetric complications and adverse gestational outcome / M. Cagan, H.G. Donmez, Z.G. Dikmen [et al.] // *Hum Antibodies*. – 2023. – Vol. 31. – № 1-2. – P. 1-8. – DOI: 10.3233/HAB-230003.

105. Cajili, M.K.M. Atomic Force Microscopy Characterization of Reconstituted Protein-DNA Complexes / M.K.M. Cajili, E.I. Prieto // *Methods Mol Biol.* – 2024. – Vol. 2819. – P. 279-295. – DOI: 10.1007/978-1-0716-3930-6_14.
106. Casini, A. Clinical, Laboratory, and Molecular Aspects of Congenital Fibrinogen Disorders / A. Casini, P. Moerloose, M. Neerman-Arbez // *Semin Thromb Hemost.* – 2025. – Vol. 51. – № 2. – P. 103-110. – DOI: 10.1055/s-0044-1788898.
107. Causes of recurrent miscarriage after spontaneous pregnancy and after in vitro fertilization / J.P. Bilibio, T.B. Gama, I.C.M. Nascimento [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2020. – Vol. 83. – № 5. – P. e13226. – DOI: 10.1111/aji.13226.
108. Cavalcante, M.B. Recurrent pregnancy loss and hereditary thrombophilias - is it time to review the guidelines? / M.B. Cavalcante, R. Barini // *J Obstet Gynaecol.* – 2022. – Vol. 42. – № 6. – P. 2545-2546. – DOI: 10.1080/01443615.2022.2054690.
109. Chen, D. Heparin beyond anti-coagulation / D. Chen // *Curr Res Transl Med.* – 2021. – Vol. 69. – № 4. – P. 103300. – DOI: 10.1016/j.retram.2021.103300.
110. Circadian nuclear receptor Rev-erb α is expressed by platelets and potentiates platelet activation and thrombus formation / J. Shi, R. Tong, M. Zhou [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – № 24. – P. 2317-2334. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac109.
111. Coagulation Factor XIIIa and Activated Protein C Activate Platelets via GPVI and PAR1 / I. De Simone, C.C.F.M.J. Baaten, M. Jandrot-Perrus [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 18. – P. 10203. – DOI: 10.3390/ijms231810203.
112. Coagulopathy and thromboembolic events a pathogenic mechanism of COVID-19 associated with mortality: An updated review / P. Yousefi, S. Soltani, G. Siri [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2023. – Vol. 37. – № 11-12. – P. e24941. – DOI: 10.1002/jcla.24941.
113. Compound heterozygous congenital protein C deficiency: a challenging management with recurrent purpura fulminans treated with protein C concentrations / C. Srichumpuang, P. Kor-Anantakul, L.R. Brandao [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2025. – Vol. 18. – № 5. – P. e263471. – DOI: 10.1136/bcr-2024-263471.

114. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19 / C. Shi, W. Tingting, J.P. Li [et al.] // *Carbohydr Polym.* – 2021. – Vol. 254. – P. 117232. – DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117232.
115. Comprehensive literature review of protein C concentrate use in patients with severe congenital protein C deficiency / C. Siffel, A. Wadhwa, V. Tongbram [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2024. – Vol. 5. – № 8(6). – P. 102542. – DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102542.
116. Comprehensive review of thrombophilia: pathophysiology, prevalence, risk factors, and molecular diagnosis / R. Altwayan, H. Tombuloglu, G. Alhamid [et al.] // *Transfus Clin Biol.* – 2025. – Vol. 32. – № 2. – P. 228-244. – DOI: 10.1016/j.tracli.2025.03.004.
117. Compressed sensing in fluorescence microscopy / G. Calisesi, A. Ghezzi, D. Ancora [et al.] // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2022. – Vol. 168. – P. 66-80. – DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.06.004.
118. Congenital Thrombophilia in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Systematic Review of Prevalence, Clinical Phenotype, and Surgical Outcomes / E. Borsi, C. Potre, I. Ionita [et al.] // *Biomedicines.* – 2025. – Vol. 13. – № 9. – P. 2215. – DOI: 10.3390/biomedicines13092215.
119. COVID-19, тромбовоспаление и дисрегуляция гемостаза у беременных / В.О. Бицадзе, Н. Р. Гашимова, К. Н. Григорьева [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 86-94. – DOI: 10.20953/1726-1678-2023-3-86-94.
120. Dal, Y. Low molecular weight heparin treatment reduced apoptosis and oxidative cytotoxicity in the thrombocytes of patients with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: Involvements of TRPM2 and TRPV1 channels / Y. Dal, M. Nazıroğlu, M.O. Özkaya // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2023. – Vol. 49. – № 5. – P. 1355-1365. – DOI: 10.1111/jog.15612.
121. Davidson, B.L. Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19 / B.L. Davidson, M.M. Levi // *JAMA.* – 2023. – Vol. 330. – № 5. – P. 471-472. – DOI: 10.1001/jama.2023.9535.

122. Determining the association of thrombophilic gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women / F. Khorshidi, S. Hajizadeh, H. Choobineh, [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36. – № 12. – P. 1082-1085. – DOI: 10.1080/09513590.20201769060.
123. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH / A. Minford, L.R. Brandão, M. Othman [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 20. – №7. – P. 1735-1743. – DOI: 10.1111/jth.15732.
124. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments / O. Erez, M. Othman, A. Rabinovich [et al.] // *J Blood Med.* – 2022. – Vol. 13. – P. 21-44. – DOI: 10.2147/JBM.S273047.
125. Dinarvand, P. Protein C Deficiency / P. Dinarvand, K.A. Moser // *Arch Pathol Lab Med.* – 2019. – Vol. 143. – № 10. – P. 1281-1285. – DOI: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
126. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Frere, D. Farge, D. Schrag [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. 69. – DOI:10.1186/s13045-022-01289-1.
127. Discovery of protein biomarkers for venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients through data-independent acquisition mass spectrometry / Y. Liu, L. Gao, Y. Fan [et al.] // *Front Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P.1079719. – DOI: 10.3389/fonc.2023.1079719.
128. Does the use of low-molecular-weight heparin during pregnancy change the expression of PD-1 and PDL-1 in women with recurrent pregnancy loss? / B. Kurt, C. Hepokur, Z.D. Şahin İnan [et al.] // *Turk J Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 20. – № 4. – P.269-274. – DOI: 10.4274/tjod.galenos.2023.95769.
129. Effects of glycol-split low molecular weight heparin on placental, endothelial, and anti-inflammatory pathways relevant to preeclampsia / J.M. Wat, K. Hawrylyshyn, D. Baczyk [et al.] // *Biol Reprod.* – 2018. – Vol. 99(5). – P. 1082-1090. – DOI: 10.1093/biolre/ioy127.

130. Effects of platelets activated by different agonists on fibrin formation and thrombin generation / I.A. Muravlev, A.B. Dobrovolsky, O.A. Antonova [et al.] // *Platelets*. – 2023. – Vol. 34. – № 1. – P. 2139365. – DOI: 10.1080/09537104.2022.2139365.
131. Elliott, A.D. *Confocal Microscopy: Principles and Modern Practices* / A.D. Elliott // *Curr Protoc Cytom.* – 2020. – Vol. 92. – № 1. – P. e68. – DOI: 10.1002/cpcy.68.
132. Establishment Trimester-Specific Reference Intervals of Anticoagulation and Fibrinolysis Indicators in Healthy Pregnant Women in Beijing, China / L. Miao, X. Sun, Z. Zhu [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2025. – Vol. 31. – Art. 10760296251342456. – DOI: 10.1177/10760296251342456.
133. Evaluation of pharmacokinetics of intravenous protein C concentrate in protein C deficiency: implications for treatment initiation and maintenance / Z. Li, I.C. Sorribes, J. Schneider [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2025. – Vol. 9. – № 3. – P. 102859. – DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102859.
134. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report / S.M. Stevens, S.C. Woller, L. Baumann Kreuziger [et al.] // *Chest.* – 2021. – Vol. 160. – № 6. – P. 2247-2259. – DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.056.
135. Explore the impact of abnormal coagulation test results on pregnancy complications and perinatal outcomes by establishing the trimester-specific reference intervals of singleton and twin pregnancies / L. Liu, H.S. Yang, Z. Xu [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2023. – Vol. 541. – P. 117265. – DOI: 10.1016/j.cca.2023.117265.
136. Exploring Biomarkers to Predict Thrombogenic Risk in Pregnancy / C. Filip, D.R. Matasariu, A. Ursache [et al.] // *J Clin Med.* – 2025. – Vol. 14. – № 3. – P. 932. – DOI: 10.3390/jcm14030932.
137. Functional characterization of two protein C variants causing type I deficiency via cellular degradation or retention / I. Yasuda, S. Nagaya, R. Yui [et al.] // *Int J Hematol.* – 2025. – DOI: 10.1007/s12185-025-04072-3.

138. Genetic landscape of thrombophilia in recurrent miscarriages / A. Athar, P. Kashyap, S. Khan [et al.] // *Obstet Gynecol Sci.* – 2024. – Vol. 67. – № 5. – P. 435-448. – DOI:10.5468/ogs.22084.
139. GFHT Study Group on Genetic Thrombophilia. Genotype-Phenotype Relationships in a Large French Cohort of Subjects with Inherited Protein C Deficiency / M. Alhenc-Gelas, G. Plu-Bureau, L. Mauge [et al.] // *Thromb Haemost.* 2020. – Vol. 120. – № 9. – P. 1270-1281. – DOI: 10.1055/s-0040-1714100.
140. Giri, H. Activated protein C inhibits mesothelial-to-mesenchymal transition in experimental peritoneal fibrosis / H. Giri, I. Biswas, A.R. Rezaie // *J Thromb Haemost.* – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 133-144. – DOI: 10.1016/j.jtha.2022.10.012.
141. Global coagulation assays in hypercoagulable states / H.Y. Lim, G. Donnan, H. Nandurkar [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2022. – Vol. 54. – № 1. – P. 132-144. – DOI: 10.1007/s11239-021-02621-1.
142. Goswami, N. Quantitative phase imaging techniques for measuring scattering properties of cells and tissues: a review-part I / N. Goswami, M.A. Anastasio, G. Popescu // *J Biomed Opt.* – 2024. – Vol. 29 (Suppl 2.) – P. 22713. – DOI: 10.1117/1.JBO.29.S2.S22713.
143. Hemostasis and Thrombosis: An Overview Focusing on Associated Laboratory Testing to Diagnose and Help Manage Related Disorders / E.J. Favaloro, R.C. Gosselin, L. Pasalic [et al.] // *Methods Mol Biol.* – 2023. – Vol. 2663. – P. 3-38. – DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1.
144. Henry, L. Current Challenges and Future Prospects in Human Reproduction and Infertility / L. Henry, M. Nisolle // *Medicina (Kaunas).* – 2024. – Vol. 60. – № 10. – P. 1627. – DOI: 10.3390/medicina60101627.
145. Heparin and Direct Oral Anticoagulants have Different Effects on the Phases of Activation and Spatial Spread of Blood Coagulation / F.I. Ataulakhanov, N.M. Dashkevich, R.A. Ovsepyan [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2026. – Vol. 126. – № 1. – P. 62-77. – DOI: 10.1055/a-2516-7384.
146. Heparin Protects Human Neural Progenitor Cells from Zika Virus-Induced Cell Death While Preserving Their Differentiation into Mature Neuroglial Cells / I. Pagani,

- L. Ottoboni, P. Podini [et al.] // *J Virol.* – 2022. – Vol. 96. – № 19. – Art. e0112222. – DOI: 10.1128/jvi.01122-22.
147. Heparin: An essential drug for modern medicine / C. Hao, H. Xu, L. Yu [et al.] // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2019. – Vol. 163. – P. 1-19. – DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.002.
148. Hilali, C. Pathophysiological, immunogenetic, anatomopathological profile of thrombophilia in pregnancy / C. Hilali, S. Aboulaghras, N. Lamalmi // *Transfus Clin Biol.* – 2023. – Vol. 30. – № 3. – P. 360-367. – DOI: 10.1016/j.tracli.2023.03.007.
149. Hyper-coagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters / D.B. Calderara, A. Aliotta, M.G. Zermatten [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 187. – P. 91-102. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.01.012.
150. Imaging Platelet Processes and Function-Current and Emerging Approaches for Imaging in vitro and in vivo / S.J. Montague, Y.J. Lim, W.M. Lee [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 78. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00078.
151. Impact of Inherited Thrombophilia in Women with Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Single-Center Study and Literature Review / B. Camacho Sáez, V.M. Martínez-Taboada, A. Merino [et al.] // *Biomedicines.* – 2024. – Vol. 12. – № 6. – P. 1174. – DOI: 10.3390/biomedicines12061174.
152. Impact of Inherited Thrombophilia on Pregnancy Complications and the Role of Low-Molecular-Weight Heparin Therapy: A Case-Control Study / D. Maglic, V. Mandic-Markovic, Z. Mikovic [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2025. – Vol. 61. – № 7. – P. 1131. – DOI: 10.3390/medicina61071131.
153. Inhaled heparin: Past, present, and future. / Z. Liu, Y. Ye, Y. Ma [et al.] // *Drug Discov Today.* – 2024. – Vol. 29. – № 8. – Art. 104065. – DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104065.
154. Inherited and acquired thrombophilia in women of Indian ethnicity with recurrent pregnancy loss: An observational study from North India / P. Mishra, K. Singh, S. Tyagi [et al.] // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2021. – Vol. 64. – № 4. – P. 741-745. – DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_1317_20.

155. Inherited thrombophilias and stillbirth: a systematic review and meta-analysis / M. Delis, E. Emmanouilidou-Fotoulaki, C. Chatzakis [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2025. – Vol. 312. – № 1. – P. 37-50. – DOI: 10.1007/s00404-025-07989-6.
156. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions / P.R.B. Dib, A.C. Quirino-Teixeira, L.B. Merij [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2020. – Vol. 108. – № 4. – P. 1157-1182. – DOI: 10.1002/JLB.4MR0620-701R.
157. Intermediate dose versus low-dose lowmolecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / I.M. Bistervels, A. Buchmüller, H.M.G. Wieggers [et al.] // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400. – № 10365. – P. 1777-1787. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02128-6.
158. Intravital fluorescence microscopy with negative contrast / J.W. Wu, Y. Jung, S-C.A. Yeh [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – № 8. – P. e0255204. – DOI: 10.1371/journal.pone.0255204.
159. Investigating protein C and S levels in pregnant women with recurrent early pregnancy loss versus normal pregnancy / B. Mukhtar, R. Garg, G. Ibrahim [et al.] // *J Med Life.* – 2023. – Vol. 16. – № 1. – P. 160-166. – DOI: 10.25122/jml-2022-0267.
160. Laboratory Testing for the Evaluation of Phenotypic Activated Protein C Resistance / L. Morimont, N. Donis, C. Bouvy [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2022. – Vol. 48. – № 6. – P. 680-689. – DOI: 10.1055/s-0042-1758162.
161. Low-molecular-weight heparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage / M. Scarrone, R. Villanacci, V. Canti [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 260. – P. 235-236. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.001.
162. Lucaciu, S.A. Spatial and Temporal Localization of Connexins in Cells Using Confocal Microscopy / S.A. Lucaciu, S.E. Leighton, D.W. Laird // *Methods Mol Biol.* – 2024. – № 2801. – P. 57-74. – DOI: 10.1007/978-1-0716-3842-2_5.
163. Majumder, R. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives / R. Majumder, T. Nguyen // *Curr Opin Hematol.* – 2021. – Vol. 28. – № 5. – P. 339-344. – DOI: 10.1097/MOH.0000000000000663.

164. Maternal inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a Tunisian study and review of literature / R. Frikha, F. Turki, N. Abdelmoula [et al.] // *Afr Health Sci.* – 2023. – Vol. 23. – № 4. – P. 482-486. – DOI: 10.4314/ahs.v23i4.52.
165. Maternal mortality in the United States: are the high and rising rates due to changes in obstetrical factors, maternal medical conditions, or maternal mortality surveillance? / K.S. Joseph, S. Lisonkova, A. Boutin [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 230. – № 4. – P. 440.e1-440.e13. – DOI: 10.1016/j.ajog.2023.12.038.
166. Middeldorp, S. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? / S. Middeldorp, C. Naue, C. Köhler // *Hamostaseologie.* – 2022. – Vol. 42. – № 1. – P. 54-64. – DOI: 10.1055/a-1717-7663.
167. Middleton, P. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period / P. Middleton, E. Shepherd, J.C. Gomersall // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 3. – № 3. – P. CD001689. – DOI: 10.1002/14651858.CD001689.pub4.
168. Molecular basis of inherited protein C deficiency results from genetic variations in the signal peptide and propeptide regions / Q. Cao, Z. Hao, C. Li [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2023. – Vol. 21. – № 11. – P. 3124-3137. – DOI: 10.1016/j.jtha.2023.06.021.
169. Molecular determinants of the interaction between HSV-1 glycoprotein D and heparan sulfate / L.A. Gandy, A.J. Canning, H. Lou [et al.] // *Front Mol Biosci.* – 2022. – Vol. 9. – P. 1043713. – DOI: 10.3389/fmolb.2022.1043713.
170. NADPH Oxidases Are Required for Full Platelet Activation In Vitro and Thrombosis In Vivo but Dispensable for Plasma Coagulation and Hemostasis / D. Vara, R.K. Mailer, A. Tarafdar [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2021. – Vol. 41. – № 2. – P. 683-697. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315565.
171. Nicolai, L. Platelets as key players in inflammation and infection / L. Nicolai, S. Massberg // *Curr Opin Hematol.* – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 34-40. – DOI: 10.1097/MOH.0000000000000551.

172. Not Just Anticoagulation-New and Old Applications of Heparin / L. Zang, H. Zhu, K. Wang [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – № 20. – P. 6968. – DOI: 10.3390/molecules27206968.
173. Othman, M. Laboratory Testing of Hemostasis in Pregnancy: A Brief Overview / M. Othman, A. Pradhan // *Methods Mol Biol*. – 2023. – № 2663. – P. 111-125. – DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7.
174. Oxidative status of maternal blood in pregnancies burdened by inherited thrombophilias / J. Bogdanović Pristov, M. Opačić, M. Bajčetić [et al.] // *PloS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 6. – P. e0234253. – DOI: 10.1371/journal.pone.0234253.
175. Park, Y.H. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy / Y.H. Park // *Blood Res*. – 2022. – Vol. 57(S1). – P. 79-85. – DOI: 10.5045/br.2022.2022068.
176. Patient Blood Management in Pregnancy / A. Kaserer, C. Castellucci, D. Henckert [et al.] // *Transfus Med Hemother*. – 2023 – Vol. 50. – № 3. – P. 245-255. – DOI: 10.1159/000528390.
177. Perez Botero, J. Coagulation Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol* / J. Perez Botero // *Clin North Am*. – 2025. – Vol. 52. – № 3. – P. 457-473. – DOI: 10.1016/j.ogc.2025.05.003.
178. Pishko, A.M. Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management / A.M, Pishko, L.D. Levine, D.B Cines // *Blood Rev*. – 2020. – Vol. 40. – P. 100638. – DOI: 10.1016/j.blre.2019.100638.
179. Population-Scale Studies of Protein S Abnormalities and Thrombosis / S.A. Chaudhry, A.K. Haj, J. Ryu [et al.] // *JAMA*. – 2025. – Vol. 333. – № 16. – P. 1423-1432. – DOI: 10.1001/jama.2025.0155.
180. Prevalence and factors associated with high-risk thrombophilia: a single-center cross-sectional study of 3550 patients at a tertiary Thrombosis Centre in Switzerland / S. Najaf Zadeh, F. Schmidli, K.A. Jalowiec [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost*. – 2025. – Vol. 9. – № 3. – P. 102864. – DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102864.
181. Protective Role of Activated Protein C against Viral Mimetic Poly(I:C)-Induced Inflammation / X. Cai, S.R. Panicker, I. Biswas [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2021. – Vol. 121. – № 11. – P. 1448-1463. – DOI: 10.1055/s-0041-1726093.

182. Protein C deficiency with recurrent systemic thrombosis associated with compound heterozygous PROC missense variants / M. Shiba, S. Higo, Y. Morishita [et al.] // *Am Heart J Plus.* – 2024. – Vol. 50. – P. 100496. – DOI: 10.1016/j.ahjo.2024.100496.
183. Protein S Deficiency / A. Gupta, A.M. Tun, K. Gupta [et al.]. – StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). – 2025.
184. Protein S Enhances the Phagocytosis of Phosphatidylserine-Exposing Erythrocytes: Implications in Sickle Cell Disease / C. Auditeau, A. Fricot, R. Gauthier [et al.] // *Am J Hematol.* – 2026. – Vol. 101. – № 1. – P. 26-40. – DOI: 10.1002/ajh.70117.
185. Proteomics in Thrombosis and Hemostasis / N. Letunica, S. Van Den Helm, C. McCafferty [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 122. – № 7. – P.1076-1084. – DOI: 10.1055/a-1690-8897.
186. Quantitative phase imaging for characterization of single cell growth dynamics / S.S. Butt, I. Fida, M. Fatima [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2023. – Vol. 38. – № 1. – P. 241. – DOI: 10.1007/s10103-023-03902-2.
187. Quantitative Phase Imaging: Recent Advances and Expanding Potential in Biomedicine / T.L. Nguyen, S. Pradeep, R.L. Judson-Torres [et al.] // *ACS Nano.* – 2022. – Vol. 16. – № 8. – P. 11516-11544. – DOI: 10.1021/acsnano.1c11507.
188. Real-world use of protein C concentrate for the treatment of patients with protein C deficiency: an international registry / M. Manco-Johnson, P. Brons, P. Knoebl [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2025. – Vol. 23. – № 11. – P. 3569-3577. – DOI: 10.1016/j.jtha.2025.07.018.
189. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17 / L. Regan, R. Rai, S. Saravelos [et al.] // *BJOG.* – 2023. – Vol. 130. – № 12. – P. e9-e39. – DOI: 10.1111/1471-0528.17515.
190. Reference intervals of complete blood count and coagulation tests in Vietnamese pregnant women / H.N. Pham, N.X. Huynh, P.N.H. Pham [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 788. – DOI: 10.1186/s12884-023-06106-2.

191. Research trends and hotspots of recurrent pregnancy loss with thrombophilia: a bibliometric analysis / Y.J. Deng, S.J. Liu, M. Zhao [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 944. – DOI: 10.1186/s12884-022-05210-z.
192. Reversible Platelet Integrin α IIb β 3 Activation and Thrombus Instability / J. Zou, F. Swieringa, B. de Laat [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – № 20. – P. 12512. – DOI: 10.3390/ijms232012512.
193. Risk Factors of Thrombophilia-Related Mutations for Early and Late Pregnancy Loss / E. Borsi, O. Potre, I. Ionita [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60. – № 4. – P. 521. – DOI: 10.3390/medicina60040521.
194. Risk stratification for pregnancy-associated venous thromboembolism: Potential role for global coagulation assays / D. O'Keefe, H.Y. Lim, L. Hui [et al.] // *Obstet Med*. – 2022. – Vol. 15. – № 3. – P. 168-175. – DOI: 10.1177/1753495X211025397.
195. Role of Antiplatelets and Anticoagulation Therapies in Pregnancy / K.A. Zachariah, S. Yuan, M.T. DeSancho [et al.] // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13. – № 24. – P. 7757. – DOI: 10.3390/jcm13247757.
196. Saad, A. Anticoagulation Regimens in Pregnancy / A. Saad, M. Safarzadeh, M. Shepherd // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2023. – Vol. 50. – № 1. – P. 241-249. – DOI: 10.1016/j.ogc.2022.10.010.
197. Sarkar, M.K. Assessment of Platelet Function by Automated Light Transmission Aggregometry / M.K. Sarkar, C. Hinz // *Methods Mol Biol*. – 2023. – Vol. 2663. – P. 611-625. – DOI: 10.1007/978-1-0716-3175-1_40.
198. Sayal, H.B. The effect of hereditary thrombophilia on recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study / H.B. Sayal, M.S. Beksac // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 719. – DOI: 10.1186/s12884-024-06926-w.
199. Shen, C.-L. Flow cytometry for evaluating platelet immunophenotyping and function in patients with thrombocytopenia / C.-L. Shen, Y.F. Wu // *Tzu Chi Med J*. – 2022. – Vol. 34. – № 4. – P. 381-387. – DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_117_22.
200. Sim, M.M.S. Dysregulation of Protein S in COVID-19 / M.M.S. Sim, J.P. Wood // *Best Pract Res Clin Haematol*. – 2022. – Vol. 35. – № 3. – P. 101376. – DOI: 10.1016/j.beha.2022.101376.

201. Spurgeon, B.E.J. Phosphoflow cytometry and barcoding in blood platelets: technical and analytical considerations / B.E.J. Spurgeon, K.M. Naseem // *Cytometry B Clin Cytom.* – 2020. – Vol. 98. – № 2. – P. 123-130. – DOI: 10.1002/cyto.b.21851.
202. Spurgeon, B.E.J. Platelet Flow Cytometry: Instrument Setup, Controls, and Panel Performance / B.E.J. Spurgeon, K.M. Naseem// *Cytometry B Clin Cytom.* – 2020. – Vol. 98. – № 1. – P. 19-27. – DOI: 10.1002/cyto.b.21774.
203. Successful Pregnancy Outcome in a Patient with Recurrent Miscarriage Due to PCOS Complicated by Hereditary Protein C Deficiency / L. Qiu, M. Zhong, Y. Tu [et al.] // *Int J Womens Health.* – 2025. – Vol. 17. – P. 5117-5128. – DOI: 10.2147/IJWH.S553265.
204. Sun, T. Establishing reference ranges for Century Clot® coagulation and platelet function analyzer in third trimester of pregnancy women: An observational study / T. Sun, S. Huang, M. Ge // *Medicine (Baltimore).* – 2025. – Vol. 104. – № 11. – P. e41883. – DOI: 10.1097/MD.00000000000041883.
205. Swift, L.H. Fluorescence Microscopy: A Field Guide for Biologists / L.H. Swift, P. Colarusso // *Methods Mol Biol.* – 2022. – Vol. 2440. – P. 3-39. – DOI: 10.1007/978-1-0716-2051-9_1.
206. Synthetic aperture interference light (SAIL) microscopy for high-throughput label-free imaging / C. Hu, M.E. Kandel, Y.J. Lee [et al.] // *Appl Phys Lett.* – 2021. – Vol. 119. – № 23. – Art. 233701. – DOI: 10.1063/5.0065628.
207. Systems Biology Approach for Personalized Hemostasis Correction / A.S. Pisaryuk, N.M. Povalyaev, A.V. Poletaev [et al.] // *J Pers Med.* – 2022. – Vol 12. – № 11. – P. 1903. – DOI: 10.3390/jpm12111903.
208. Temporal Roles of Platelet and Coagulation Pathways in Collagen- and Tissue Factor-Induced Thrombus Formation / S. Navarro, D. Stegner, B. Nieswandt [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 358. – DOI: 10.3390/ijms23010358.
209. The 3-O-sulfation of heparan sulfate modulates protein binding and lyase degradation / P. Chopra, A. Joshi, J. Wu [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2021. – Vol. 118. – № 3. – Art. e2012935118. – DOI: 10.1073/pnas.2012935118.

210. The Anticoagulant and Nonanticoagulant Properties of Heparin / D.M.H. Beurskens, J.P. Huckriede, R. Schrijver [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 120. – № 10. – P. 1371-1383. – DOI: 10.1055/s-0040-1715460.
211. The Basic Principles of Pathophysiology of Venous Thrombosis / S. Schulman, A. Makatsariya, J. Khizroeva [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25. – № 21. – P. 11447. – DOI: 10.3390/ijms252111447.
212. The Burden of Deep Vein Thrombosis and Risk Factors in Pregnancy and Postpartum-Mirroring Our Region's Particularities / C. Filip, S.A. Socolov, D.R. Matasariu [et al.] // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13. – № 16. – P. 4705. – DOI: 10.3390/jcm13164705.
213. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide / Y. Zhang, M. Zhang, L. Tan [et al.] // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2019. – Vol. 163. – P. 41-53. – DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.004.
214. The clot cases conference: a proposed model to enhance multidisciplinary thrombosis care / A.L. Parks, S.L. Jenkins, S.R. Vazquez [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2026. – Vol. 59. – P. 161-166. – DOI: 10.1007/s11239-025-03149-4.
215. The Correlation Between Abnormal Uterine Artery Flow in the First Trimester and Genetic Thrombophilic Alteration: A Prospective Case-Controlled Pilot Study / N. Vedmedovska, D. Bokucava, A. Kivite-Urtane [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. 654. – DOI: 10.3390/diagnostics10090654.
216. The effect and mechanism of low-molecular-weight heparin on the decidualization of stromal cells in early pregnancy / X.M. Wu, Y.X. Li, H.S. Zheng [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2024. – Vol. 37. – № 1. – Art. 2294701. – DOI: 10.1080/14767058.2023.2294701.
217. The metabolic enzyme pyruvate kinase M2 regulates platelet function and arterial thrombosis / M.K. Nayak, M. Ghatge, G.D. Flora [et al.] // *Blood.* – 2021. – Vol. 137. – № 12. – P. 1658-1668. – DOI: 10.1182/blood.2020007140.
218. The natural anticoagulant protein S; hemostatic functions and deficiency / F.S. Alshehri, A.A. Bashmeil, I.A. Alamar [et al.] // *Platelets.* – 2024. – Vol. 35. – № 1. – Art. 2337907. – DOI: 10.1080/09537104.2024.2337907.

219. The Vitamin K-Dependent Anticoagulant Factor, Protein S, Regulates Vascular Permeability / A. Joussaume, C. Kanthou, O.E. Pardo [et al.] // *Curr Issues Mol Biol.* – 2024. – Vol. 46. – № 4. – P. 3278-3293. – DOI: 10.3390/cimb46040205.
220. Thrombodynamics as a tool for monitoring hemostatic disorders in patients with chronic glomerulonephritis complicated by nephrotic syndrome / N. Chebotareva, A. Berns, V. McDonnell [et al.] // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2022. – Vol. 82. – № 2. – P. 141-148. – DOI: 10.3233/CH-221391.
221. Thrombosis and Inflammation-A Dynamic Interplay and the Role of Glycosaminoglycans and Activated Protein C / S. Kohli, K. Shahzad, A. Jouppila [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – № 9. – Art. 866751. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.866751.
222. Thrombosis-related characteristics of pregnant women with antithrombin deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency in Japan / T. Kobayashi, K. Sugiura, T. Ojima [et al.] // *Thromb J.* – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 18. – DOI: 10.1186/s12959-024-00581-z.
223. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease / G. Alkarithi, C. Duval, Y. Shi [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2021. – Vol. 41. – № 9. – P. 2370-2383. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315754.
224. Tomaiuolo, M. Use of electron microscopy to study platelets and thrombi / M. Tomaiuolo, R.I. Litvinov, J.W. Weisel [et al.] // *Platelets.* – 2020. – Vol. 31. – № 5. – P. 580-588. – DOI: 10.1080/09537104.2020.1763939.
225. Trend, clinical characteristics, and pregnancy outcomes of pregnancy associated venous thromboembolism: a retrospective analysis of nearly 10 years / X. Wang, S. Chen, H. Xu [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2025. – Vol. 38. – № 1. – Art. 2448504. – DOI: 10.1080/14767058.2024.2448504.
226. Unraveling the Clot-Miscarriage Nexus: Mechanisms, Management, and Future Directions in Thrombosis-Related Recurrent Pregnancy Loss / A. Hussein, A. Solouki, N. Pilehvari [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2025. – Vol. 31. – Art. 10760296251339421. – DOI: 10.1177/10760296251339421.

227. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy / S.F.C. Subtil, J.M.B. Mendes, A.L.F. Areia [et al.] // *A Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2020. – Vol. 42. – № 12. – P. 834-840. – DOI: 10.1055/s-0040-1721350.
228. Uterine cytokine profiles after low-molecular-weight heparin administration are associated with pregnancy outcomes of patients with repeated implantation failure / Z. Niu, M. Zhou, L. Xia [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – Art. 1008923. – DOI: 10.3389/fendo.2022.1008923.
229. Valanejad, S.M. Direct Oral Anticoagulants in Select Patients With Hypercoagulable Disorders / S.M. Valanejad, K.A. Davis // *Ann Pharmacother.* – 2021. – Vol. 55. – № 7. – P. 891-901. – DOI: 10.1177/1060028020968551.
230. Venous thromboembolism associated with weak transient risk factors in young women: risk of late recurrence. An international cohort study / V. Bitsadze, M. G. Nikolaeva, E. Mousty [et al.] // *European Journal of Internal Medicine.* – 2025. – Vol. 142. – P. 106410. – DOI: 10.1016/j.ejim.2025.07.006.
231. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment / B.C. Maughan, M. Marin, J. Han [et al.] // *Obstet Gynecol Surv.* – 2022. – Vol. 77. – № 7. – P. 433-444. – DOI: 10.1097/OGX.0000000000001043.
232. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions / D. Varrias, M. Spanos, D.G. Kokkinidis [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2023. – Vol. 19. – P. 469-484. – DOI: 10.2147/VHRM.S404537.
233. Venous thromboembolism in pregnancy: recent advances / M. Kozak, B. Cosmi, G. Gerotziapas [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* – 2025. – Vol. 135. – № 7-8. – Art. 17081. – DOI: 10.20452/pamw.17081.
234. Verrier, N. Recent Advances and Current Trends in Transmission Tomographic Diffraction Microscopy / N. Verrier, M. Debailleul, O. Haeberlé // *Sensors (Basel).* – 2024. – Vol. 24. – № 5. – P.1594. – DOI: 10.3390/s24051594.
235. Vinholt, P.J. The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease / P.J. Vinholt // *Clin Chem Lab Med.* – 2019. – Vol. 57. – № 12. – P. 1808-1817. – DOI: 10.1515/cclm-2019-0380.

236. Warren, B.B. Hemostasis in the Pregnant Woman, the Placenta, the Fetus, and the Newborn Infant / B.B. Warren, G.C. Moyer, M.J. Manco-Johnson // *Semin Thromb Hemost.* – 2023. – Vol. 49. – № 4. – P. 319-329. – DOI: 10.1055/s-0042-1760332.
237. Williams, O. Histology, Platelets / O. Williams, S.R. Sergent. – Treasure Island (FL) StatPearls Publishing, 2022.
238. Wohl, I. Spectral Analysis of ATP-Dependent Mechanical Vibrations in T Cells / I. Wohl, E. Sherman // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – Art. 590655. – DOI: 10.3389/fcell.2021.590655.
239. Women's values and preferences on low-molecular-weight heparin and pregnancy: a mixed-methods systematic review / M. León-García, B. Humphries, A. Maraboto [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 747. – DOI: 10.1186/s12884-022-05042-x.
240. Yousif, T.Y.E. Prevalence of Inherited Thrombophilia in Women with Recurrent Pregnancy Loss During the First Trimester of Pregnancy / T.Y.E. Yousif // *J Blood Med.* – 2023. – Vol. 14. – P. 253-259. – DOI: 10.2147/JBM.S401469.