

На правах рукописи



Ягубова Фидан Эльчин кызы

**Клиническое значение контроля показателей системы гемостаза
при дородовом наблюдении за беременными с многоплодной беременностью
после ЭКО**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Бицадзе Виктория Омаровна

Официальные оппоненты:

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», главный врач

Коган Игорь Юрьевич - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор. директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» июня 2026 г. в 14:00 часов на заседании ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г.Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации: <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Многоплодная беременность продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства и перинатологии. Беременность двойней значительно чаще имеет худшие перинатальные исходы по сравнению с одноплодной беременностью, чаще сопровождается материнскими осложнениями, такими как преэклампсия, гестационный диабет, венозный тромбоземболизм и массивные акушерские кровотечения, сопряжена с высоким риском развития преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, задержкой роста, неврологических и других нарушений у новорожденных [Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R, 2010]. Дети из двойни в пять раз чаще умирают в течение первого месяца жизни, чем дети от одноплодной беременности, а дети из тройни – в 15 раз чаще. Беременность двойней чаще встречается у женщин старшего репродуктивного возраста. Почти 20% родов среди женщин, которым за 45 лет, составляют роды двойней, и только 2% – среди женщин в возрасте от 20 до 24 лет. [Ananth CV, Chauhan SP, 2012]

Количество dizygотной двойни значительно возросло в мире, по данным за период с 1980 по 2015 гг. – почти на треть – с 9,1 до 12 на тысячу рождений, что, в первую очередь, связано с широким внедрением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) со стимуляцией овуляции, включая программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при лечении бесплодия. Применение вспомогательных репродуктивных технологий увеличило число случаев беременности двойней до 20-30%. В 2020 году в России благодаря ВРТ 17,5% родов было с многоплодием.

Технология ВРТ с гормональной стимуляцией овуляции сопряжена со значительными изменениями гемостаза и повышенным риском тромбообразования даже при одноплодной беременности. [Grandone E. et al., 2018]. Так, согласно данным Henriksson P et al., 2013г., доля женщин, перенесших ЭКО с развитием ВТЭ, составила 4,2 на 1000 (n=99) по сравнению с 2,5 на 1000 (n=291) из 116 960 женщин со спонтанной беременностью. Более высокий риск отмечается в течение первого триместра (1,5/1000 против 0,3/1000).

При многоплодной беременности после ЭКО возникает особая ситуация: помимо эффекта гормонов, а в ряде случаев и синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), имеет место гестационная адаптация системы гемостаза в условиях так называемого гиперплацентоза. Как правило, это ведет к тяжелым формам преэклампсии и нарушению в системе мать-плацента-плод.

Одно из наиболее крупных многоцентровых исследований ВОЗ по перинатальным исходам при беременности двойней, осложненной материнской заболеваемостью (WHOMCS – WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health), которое включало 29 стран, показало, что частота тяжелой материнской заболеваемости и материнской смертности была значительно выше среди беременных двойней по сравнению с одноплодной беременностью во всех странах. Беременности двойней были связаны с более высокой частотой преждевременных родов (37,1%), оценкой по шкале Апгар менее 7 на 5-й минуте (7,8 и 10,1% соответственно для первого и второго близнеца), низкой массой тела при рождении (53,2% для первого и 61,1% для второго ребенка), мертворождениями (3,6% для первого и 5,7% для второго близнеца), ранней неонатальной смертью (3,5% для первого и 5,2% для второго), госпитализацией в отделение интенсивной терапии (23,6% и 29,3% соответственно) и любыми неблагоприятными перинатальными исходами (67% для первого близнеца и 72,3% для второго). Результаты были хуже для второго близнеца по всем показателям. Как материнские осложнения, так и беременность двойней были независимыми факторами, связанными с неблагоприятным перинатальным исходом. Несмотря на большую базу данных (более чем 8000 близнецов), не представлена информация о способе наступления беременности (спонтанная или индуцированная) и типе хорионичности многоплодной беременности. Кроме того, нет данных об этнической принадлежности и ИМТ [Santana, D.S., Silveira, C., Costa, M.L. et al., 2018].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время достаточно много исследований, посвященных анализу акушерских и перинатальных осложнений многоплодной беременности, но остаются большие резервы недостаточно изученных вопросов многоплодной беременности после ЭКО. Это касается, прежде всего, вопросов изменения гемостаза и роли маркеров активации гемостаза в прогнозировании развития акушерских и перинатальных осложнений. Так, в исследовании Morikawa et al., 2021 г. показано, что при беременности двойней наблюдается достоверно более высокая активация свертывания крови и фибринолиза, чем при одноплодной беременности [M, Yamada T, Turuga N, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H., 2006]. Но не исследуется изменение системы гемостаза у беременных двойней после ВРТ/ЭКО.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Обосновать необходимость контроля показателей системы гемостаза у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительные исследования параметров системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, D-димер, резистентность к активированному протеину С, антитромбин, протеин С, протеин S, агрегация тромбоцитов) у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО с пациентками с одноплодной беременностью после ЭКО и дихориальной диамниотической двойней без ЭКО.

2. Провести сравнительное исследование изменений в оси металлопротеиназы ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО с пациентками с одноплодной беременностью после ЭКО и дихориальной диамниотической двойней без ЭКО.

3. Изучить частоту генетической тромбофилии у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом и у беременных двойней после ЭКО с осложненным течением беременности.

4. Изучить частоту и спектр антифосфолипидных антител у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом и у беременных двойней после ЭКО с осложненным течением беременности.

5. Провести сравнительную оценку осложнений и исходов беременности у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО получавших антикоагулянтную терапию до 12 недель беременности, у беременных, получавших антикоагулянтную терапию в течение всей беременности и у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, не получавших антикоагулянтную терапию.

Научная новизна

Впервые было проведено сравнительное расширенное исследование параметров системы гемостаза, включая ось фактора фон Виллебранда и металлопротеиназы ADAMTS-13 у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО; изучены частота и спектр генетической тромбофилии и антифосфолипидных антител у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО с акушерскими осложнениями и отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом.

Проведен сравнительный анализ течения и исходов дихориальной диамниотической беременности после ЭКО у получавших антикоагулянтную терапию до 12 недель беременности, в течение всей беременности и у не получавших антикоагулянтную терапию. На основе полученных результатов обоснована целесообразность контроля показателей гемостаза

(включая маркеры тромбофилии) при дородовом наблюдении пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование показало, что многоплодная беременность, наступившая после переноса эмбриона в цикле стимуляции овуляции в программе ЭКО, сопровождается напряжением механизмов гестационной адаптации системы гемостаза, сопоставимой с беременностью на фоне АФС и генетической тромбофилии. Таким образом, риск срыва гестационной адаптации определяется не только наличием предрасполагающей тромбофилии, но и во многом связан с проводимой гормональной стимуляцией, за которой следует наступление многоплодной беременности. Оценка показателей гемостаза, включая маркеры тромбофилии, позволяет не только оценить риск срыва адаптации и обосновать показание к применению антикоагулянтной терапии, но и контролировать ее эффект. Динамика маркеров тромбофилии показала, что применение профилактических доз низкомолекулярного гепарина не во всех случаях дает достаточный эффект антикоагуляции. Пациенткам с дихориальной диамнионической двойней после ЭКО после эмпирического назначения профилактической дозы требуется коррекция дозы антикоагулянта с учетом анти-Ха. При отмене низкомолекулярного гепарина в 12 недель гестации у 60% беременных дихориальной диамнионической двойней показатели гемостаза не восстанавливаются до уровня близкого физиологической беременности двойней, что патогенетически ассоциировано с развитием осложненного течения гестационного процесса. Проведение более длительной и контролируемой терапии антикоагулянтами позволяет улучшить течение и исходы беременности и в 88,5% профилактировать развитие тяжелых плацента-опосредованных осложнений. Полученные результаты исследования показали важность контроля показателей системы гемостаза при дородовом ведении пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО в целях оценки риска осложненного течения беременности, определения показаний для назначения антикоагулянтной терапии, длительности ее проведения и коррекции дозы вводимого препарата. Оценка изменений в оси vWF/ADAMTS-13 (уровень vWF:Ag и отношение vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag), отражающих выраженность эндотелиопатии, может быть полезна в прогнозировании риска развития преэклампсии.

Личный вклад автора

На этапе планирования диссертационного исследования автором была изучена проблема многоплодной беременности и беременности после ЭКО, проведен научно-информационный

поиск работ по теме исследования, оценена актуальность и целесообразность проведения исследования в выбранном направлении. По результатам анализа опубликованных работ автором была выдвинута научная гипотеза, сформулированы цель и задачи исследования, спланирован ход исследования. Разработанный дизайн был представлен в локальный этический комитет ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и получено одобрение. Автор принимал личное участие в отборе пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследуемые группы. Проспективно наблюдаемые пациентки информировались о проводимой научной работе, подписывали согласие на участие в исследовании. Автор принимал участие в наблюдении беременных, формировании исследуемых групп и групп сравнения, контроле соответствия условиям диссертационного исследования, внесении полученных результатов в базу данных, которые затем были проанализированы с применением статистических методов. Полученные результаты были сопоставлены с результатами других исследователей. Автор принимал непосредственное участие в проведении лабораторных исследований показателей гемостаза. Основные итоги, полученные на этапах проведения научной работы, опубликованы в научных статьях.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач проводился ретроспективный анализ результатов лабораторных исследований (показатели гемостаза, АФА, генетические тромбофилии) и особенностей течения и исходов беременности в проспективно наблюдаемых пациенток с дихориальной диамниотической двойней, наступившей с помощью ВРТ и спонтанно, одноплодной беременности после ЭКО и в ретроспективной группе. Исследование построено как проспективное случай контроль в параллельных группах. Число пациенток, включенных в исследование, рассчитывалось с учетом частоты осложненного течения многоплодной беременности и беременности после ЭКО, для многоплодной спонтанной беременности число пациенток, включенных в исследование, было ограничено частотой встречаемости спонтанной многоплодной беременности. Дополнение исследования ретроспективными данными было продиктовано введением ограничения на перенос двух эмбрионов в программах ВРТ. Методы исследования включают лабораторную оценку показателей гемостаза, позволяющую получить комплексную картину изменений функционирования различных составляющих сложной системы свертывания крови, 11 включая общеоценочные тесты, тромбоцитарную активность, антикоагулянтное звено и систему фактора фон Виллебранда – ADAMTS-13; критерияльных и

некритериальных антифосфолипидных антител и наиболее тромбогенных и часто встречающихся генетических тромбофилий.

Положения, выносимые на защиту

1. Многоплодная беременность сопровождается значительной активацией системы гемостаза как в программах ЭКО, так и при беременности без ЭКО, но различия достоверно выше в случаях индуцированной беременности.

2. Риск срыва гестационной адаптации при многоплодной беременности, наступившей после переноса эмбриона в цикле стимуляции овуляции в программе ЭКО, определяется не только наличием предсуществующей тромбофилии, но и во многом связан с проводимой гормональной стимуляцией.

3. Контроль показателей системы гемостаза при дородовом наблюдении за беременными с многоплодной беременностью после ЭКО позволяет оценить риски плацента-опосредованных осложнений и провести персонифицированную профилактику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует пунктам 2, 4, 5, 6 направлений исследований паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология:

П. 2. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовый период у женщины.

П. 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности, родов, гинекологических заболеваний.

П. 5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

П. 6. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Степень достоверности и апробация результатов

При выполнении исследования были соблюдены принципы доказательной медицины. В исследование было включено достаточное число пациенток для получения достоверных выводов. Ограничением для группы сравнения 2 была частота встречаемости спонтанной многоплодной беременности. Применяемые методы исследования гемостаза современны, выполнены на качественном сертифицированном оборудовании. Полученные результаты соответствуют поставленным задачам, не противоречат известным научным данным и работам

других исследователей, полностью воспроизводимы. Статистическая обработка данных соответствует научным стандартам, проводилась с использованием программ пакета Microsoft Office Excel 2021 и компьютерной программы StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Основные результаты и выводы диссертационной работы представлены в научных публикациях по теме исследования. Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы 14 апреля 2026 г. (Протокол № 11). Рекомендована к защите.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; 3 – иные публикации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования и практические рекомендации используются в работе специалистов Центра женского здоровья ГБУЗ «ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» и ООО «Медицинский женский центр» г. Москвы. Теоретические положения диссертационной работы приняты к использованию в обучающем процессе: как материалы для лекций и семинарских занятий со студентами и аспирантами кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, включает титульный лист, оглавление, текст диссертации и список литературы. Текст диссертации представлен в виде рукописи, изложен на 140 страницах машинописного текста в рекомендуемых для оформления диссертации разделах: введение, основная часть (включает пять глав) и заключения. Главы основной части представлены обзором литературы, главой, описывающей материал и методы исследования, и глав полученных результатов в соответствии с поставленными задачами исследования. Заключение включает выводы и практические рекомендации. Список использованной литературы состоит из 148 источников, из них 24 отечественных и 124 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 18 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 190 пациенток: с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО (n=110), одноплодной беременностью после ЭКО (n=52) и дихориальной диамниотической двойней, наступившей спонтанно (n=28). Пациентки с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО составили ретроспективное (беременные с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом) и проспективное наблюдения. В **Группу 1** вошли беременные с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО без отягощенного акушерского и тромботического анамнеза с неосложненным течением беременности, которая завершилась живорождением (n=34). В эту группу не включались беременные с осложнениями, связанными с гормональной стимуляцией и состояниями, которые требовали коррекции с применением антикоагулянтной терапии. Пациентки с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом (n=52) были обследованы на тромбофилию (АФА и генетические тромбофилические мутации). С учетом результатов обследования и риска тромботических осложнений, в программе ЭКО и при ведении беременности пациенткам проводилась противотромботическая профилактика. Беременные дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, которые получали антикоагулянтные препараты в течение всей беременности, составили **Группу 2** (n=26). В **Группу 3** были включены беременные дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, наступившей в цикле стимуляции овуляции, у которых проведение гормональной стимуляции осложнилось развитием СГЯ и/или сопровождалось чрезмерной активацией системы гемостаза по данным гемостазиограммы, что стало показанием к назначению антикоагулянтных препаратов. Пациентки этой группы получали низкомолекулярный гепарин (НМГ) в течение 12 нед. гестации (n=24). **Группу 4** составили пациентки, которым антикоагулянтная терапия не проводилась (n=60).

Пациентки с одноплодной беременностью после ЭКО без осложнений гормональной стимуляции составили группу сравнения 1 (**Группа С1**, n=52), из которой была выделена подгруппа с неосложненным течением беременности (**Группа С1а**, n=34). Беременные дихориальной диамниотической двойней, наступившей спонтанно составили группу сравнения 2 (**Группа С2**, n=28), из пациенток этой группы с неосложненным течением беременности была сформирована **Группа С2а** (n=17). Дизайн исследования на рисунке 1.

Критериями включения в исследование ретроспективных данных по пациенткам с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО и отягощенным акушерским анамнезом было: наличие исследований параметров гемостаза в I, II и III триместрах гестации, обследования на АФА и генетическую тромбофилию.

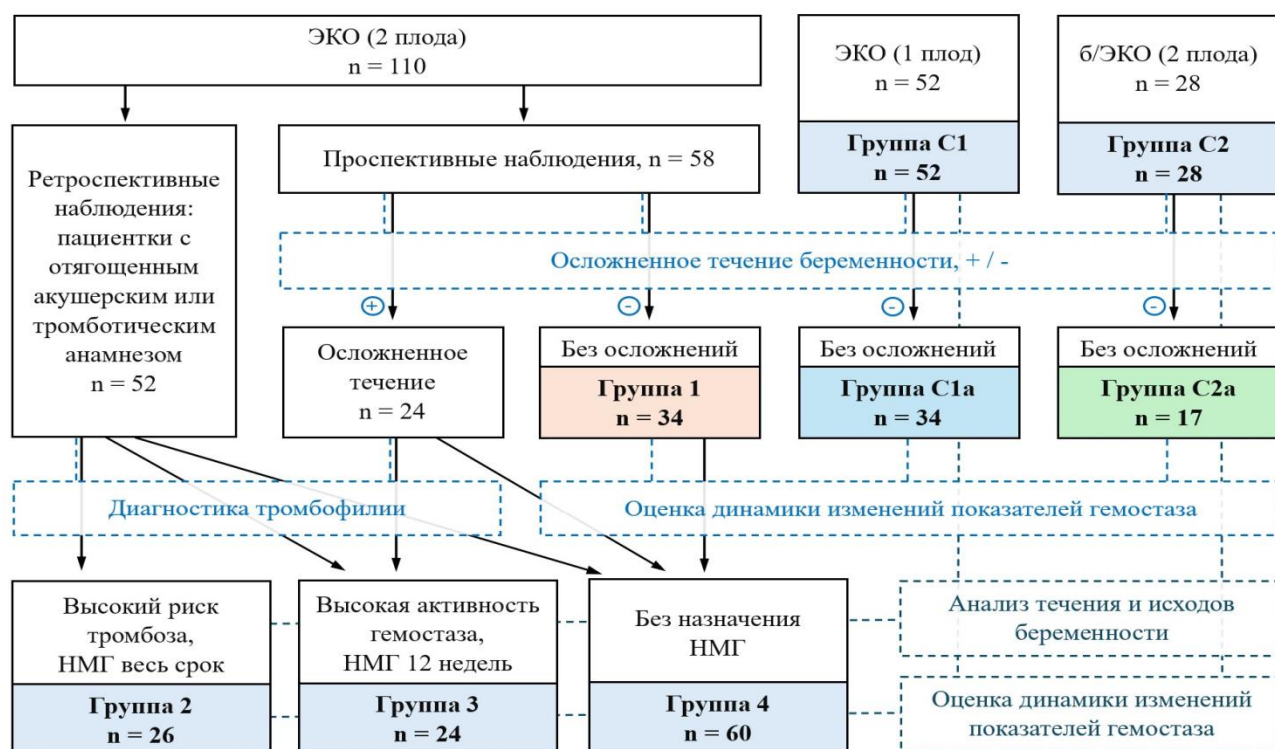


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; НМГ – низкомолекулярный гепарин

Критерии отягощенного акушерского анамнеза: самопроизвольные выкидыши на ранних (до 10 недель) и поздних (после 10 недель) сроках беременности, неразвивающаяся беременность (до 12 недель), задержка роста плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, неудачные попытки ЭКО.

Для выполнения гемостазиологических тестов проводился забор периферической венозной крови в I (в 6-8 недель), II (18-22 недель), III (30-34 недели) триместрах беременности, при планировании беременности с помощью ВРТ – дополнительно до начала программы ЭКО и на этапе стимуляции овуляции. Исследование показателей гемостаза включало определение фибриногена, АЧТВ, ПВ, ТВ, анти-Ха активности на приборах CoaDATA 4004 (2010 г., Германия) и Severon alpha (2014 г., Австрия), антитромбин (АТ III) и протеина С и протеина S хромогенным методом на приборе Severon alpha (2014 г., Австрия), функции протеина С на коагулометре «CS-2000i» («Sysmex», Япония) коагуляционным тестом Протеин С Global test ProC Global, Siemens; количество тромбоцитов и агрегационной активности тромбоцитов на приборе АРАСТ 4004 (2010 г, Германия) с индукторами агрегации (ристомин, АДФ (аденозин-5-дифосфат) и коллаген); D-димера с помощью прибора Severon alpha 2014 (Австрия) и латекс-тестом Dimertest (Agen, Australia); тромбоэластографии на тромбоэластографе «Hellige» (Германия) с оценкой показателей r+k (хронометрический), ИТП

(индекс тромбодинамического потенциала), ma (максимальная амплитуда); антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (набор Technoclone, Austria), активности (ADAMTS-13:Ac) и антигена (ADAMTS-13:Ag) металлопротеиназы ADAMTS-13 (набор ADAMTS-13 Activity ELISA, TECHNOZYM®); антифосфолипидных антител: волчаночного антикоагулянта (ВА) трехэтапным методом: скрининговые фосфолипид-зависимые тесты (АЧТВ (CoaDATA 4004, Германия, 2010 г.) и время яда гадюки Рассела (CoaDATA 4004, Германия, 2010г.), коррекционная проба с нормальной плазмой, подтверждающие тесты с лизатами тромбоцитов (CoaDATA 4004, Германия, 2010 г.) и гексагональным фосфолипидом (CoaDATA 4004, Германия, 2010 г.), антител к кардиолипину (АКЛ), β 2-гликопротеину I (β 2-GP I), аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (изотипы IgG/IgM) иммуноферментным анализом (ELISA) на аппарате «Anthos» (Англия); генетические тромбофилии методом ПЦР (полимеразной цепной реакции).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования параметров системы гемостаза при неосложненном течении беременности (группы 1, С1а и С2а) показало, что многоплодной беременности свойственна гиперкоагуляция, более выраженная, чем при одноплодной беременности. При беременности после ЭКО коагуляционный потенциал значительно повышен уже с I триместра. У 21 (61,8%) пациенток группы 1 значения фибриногена в I триместре превысили референсный диапазон (были выше 4 г/л) и показатель в группах С1 и С2. Среднее значение фибриногена в I триместре составило $4,3 \pm 0,08$ г/л, $4,0 \pm 0,11$ г/л и $3,9 \pm 0,09$ г/л соответственно. Значения показателя в группе 1 статистически значимо различались только с группой со спонтанной беременностью двойней. Во II и III триместрах уровень фибриногена достоверно превысил значения и в группе сравнения 1 ($p < 0,001$), и в группе сравнения 2 ($p < 0,001$). Характерным для индуцированной беременности явилось также сохранение высоких темпов роста коагуляционного потенциала на протяжении гестационного периода. Уровень фибриногена повышался от I триместра ко II и от II триместра к III, АЧТВ, ПВ и ТВ – снижались, АЧТВ – в пределах референсного диапазона в группах сравнения, более выражено в группе 1. Увеличение концентрации фибриногена и снижение значений АЧТВ после II триместра были менее выражены при естественном зачатии.

Динамика снижения антикоагулянтной активности по триместрам не различалась, хотя уровень антитромбина был ниже при беременности в результате ЭКО ($p < 0,001$). Уровень протеина С был низким в пределах референсных значений; по динамике, степени снижения протеина С и антикоагулянтного потенциала системы протеина С статистически значимых различий между группами выявлено не было. Однако в группах с индуцированной

беременностью у 2 женщин активность протеина С по данным Протеин С Global test была <70% уже в I триместре, в III триместре резистентность к активированному протеину С (APC-R) отмечена у 3 (8,8%) пациенток с одноплодной и у 5 (14,7%) с многоплодной беременностью после ЭКО (показатель Global test Протеина С был <0,65).

Агрегационная активность тромбоцитов у пациенток с беременностью двойней после ЭКО показала более высокий уровень со всеми индукторами агрегации. Разница была статистически значимой при индукции агрегации АДФ и ристоцетином во всех контрольных точках исследования ($p < 0,05$). Интенсивность агрегации незначительно различалась при индукции коллагеном у пациенток с одноплодной и многоплодной беременности после ЭКО в I триместре, и у пациенток с многоплодной индуцированной и спонтанной беременностью в III триместре. В целом интенсивность агрегации во II и III триместрах во всех группах характеризовалась широкой вариабельностью с различными индукторами. Повышенная активность тромбоцитарных реакций во II триместре в ряде случаев сменялась снижением. В III триместре агрегационная (АДФ, ристоцетин) и функциональная (коллаген) активность тромбоцитов была стойко увеличена, также более выражено в группе пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО ($p < 0,05$). Это выразилось в увеличении параметров максимальной активности агрегации до 55–75% ($p < 0,05$). В 65% наблюдений во II и III триместрах был укорочен латентный период коллаген-индуцированной агрегации, что характеризует высокую активность тромбоцитов при многоплодной беременности.

На значительную активацию тромбиногенеза при индуцированной беременности указывало повышение D-димера. Значения D-димера были достоверно выше при беременности после ЭКО: средние значения составили 1,7 мкг/мл. Во втором триместре D-димер снижался, более выражено при одноплодной беременности, демонстрируя разницу значений в группе 1 и группах сравнения C1a и C2a ($p = 0,010$ и $p = 0,0006$, соответственно). В третьем триместре динамика роста показателя была схожей во всех трех группах. У пациенток с многоплодной спонтанной беременностью D-димер в I триместре составил $0,5 \pm 0,04$ мкг/мл, далее повышался до $1,0 \pm 0,05$ мкг/мл и $1,4 \pm 0,07$ мкг/мл по триместрам, оставаясь ниже, чем в группе 1 ($p = 0,0006$ и $p = 0,013$ по триместрам соответственно).

Фактор фон Виллебранда (антиген) и ADAMTS-13 (антиген и активность) у всех женщин группы 1 и группы C1 до начала программы ЭКО были в пределах референсного диапазона и статистически значимо не различались. В I триместре отмечено повышение уровня фактора Виллебранда, что расценивалось как реакция на гормональную стимуляцию, показатель прогрессивно нарастал (Рисунок 2). Медиана в I триместре при одноплодной беременности составила 1,222 (95% ДИ 1,131–1,238) Ед/мл, что достоверно превышало

соответствующий показатель при неиндуцированной беременности ($p < 0,001$). При беременности двойней медиана значений vWF (1,309 Ед/мл) уже в I триместре была статистически значимо выше, чем у пациенток с одноплодной индуцированной беременностью ($p = 0,0495$) и многоплодной неиндуцированной беременностью (1,073 Ед/мл, $p < 0,001$). С прогрессированием беременности фактор фон Виллебранда сохранял тенденцию к росту во всех группах, достигая наибольших значений и во II, и III триместрах у пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО.

Снижение уровня антигена ADAMTS-13 наблюдалось с ранних сроков беременности, при дихориальной диамниотической двойне показатель в I триместре был ниже соответствующего значения до начала стимуляции овуляции. Активность ADAMTS-13 при индуцированной одноплодной и многоплодной беременности также снижалась, при отсутствии сильного различия, была ниже по сравнению с неиндуцированной беременностью соответствующих сроков. Рост фактора Виллебранда и снижение ADAMTS-13 определило тенденцию к повышению с прогрессированием беременности отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag. Самые высокие значения отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag было при многоплодной индуцированной беременности. Повышение отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag у пациенток при беременности свидетельствуют о прогрессировании эндотелиальной дисфункции и склонности к микроангиопатии, более выраженное при многоплодной беременности, что повышает риск развития гестационных осложнений и тромбозов.

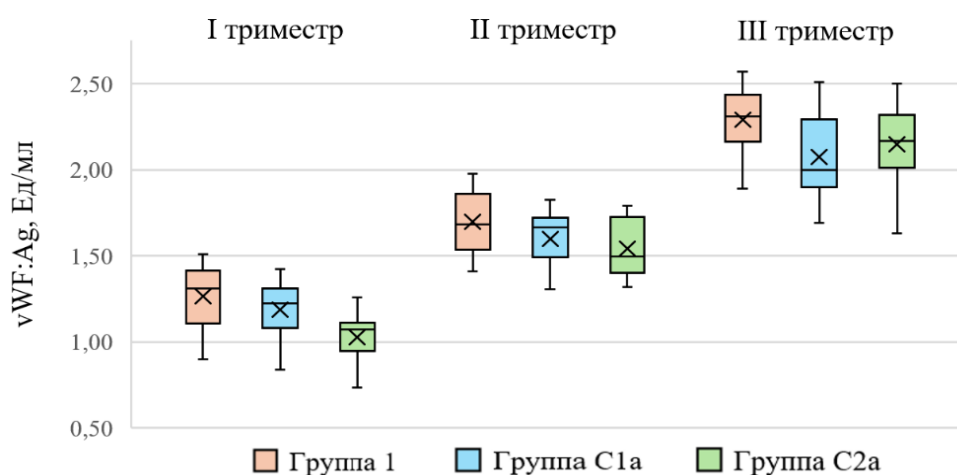


Рисунок 2 – Изменение vWF в группах 1, C1a, C2a по триместрам

Гормональная стимуляция создает исходные нарушения в системе гемостаза ятрогенного происхождения по типу подострой и острой форм активации свертывания крови, которое при наступлении беременности в результате ВРТ может существенно влиять на гестационную адаптацию после ЭКО, особенно при развитии СГЯ. Раннее начало

прогрессирования внутрисосудистого свертывания даже без развития высокого потенциала свертывания и гиперактивности тромбоцитов существенно дискоординирует физиологические этапы гестационной адаптации и вызывает превалирование процессов тромбиногенеза и фибринообразования, что на фоне блокады фибринолитической реакции может нарушать параметры микроциркуляции беременной и плацентарный кровоток.

Всем пациенткам с признаками чрезмерной активации системы гемостаза в ответ на проводимую гормональную стимуляцию в программе ЭКО (включая случаи СГЯ) при наступлении беременности проводилась антикоагулянтная терапия НМГ в течение I триместра. В отличие от пациенток с одноплодной индуцированной беременностью, у которых применение НМГ в течение первых 3 месяцев беременности способствует нормализации гиперактивности системы гемостаза в 80-90% случаев, что позволяет отменить препарат после 12 недель беременности, у беременных двойней после ЭКО и активацией системы гемостаза в ответ на гормональную стимуляцию, уровни маркеров активации гемостаза после отмены НМГ в 12 недель гестации (группа 3), приближались к физиологической беременности только у 45,8% беременных. Отмена НМГ при недостаточном уровне антикоагуляции могла стать предпосылкой для большего процента осложнений, наблюдаемых в этой группе в сравнении с группой 2, в которой НМГ применялся на протяжении всего периода беременности под контролем показателей гемостаза.

Основу для срыва гестационной адаптации и осложненного течения многоплодной беременности, как правило, формируют некупированные исходные отклонения системы гемостаза, которые могут быть генетически детерминированными и приобретенными вследствие имеющейся соматической патологии у женщины, образа жизни или применяемой терапии. Группу риска составляют пациентки с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом, часто свидетельствующие о скрытой, латентной тромбофилии. У таких женщин применение гормональной стимуляции, создающей ятрогенную гиперкоагуляцию, усиливает тромботическую тенденцию, которая становится катастрофически высокой при многоплодной беременности.

Генетическая тромбофилия была выявлена у 15,4% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом (ретроспективная группа) и 20,8% с осложненным течением беременности двойней после ЭКО (проспективная группа). У 42,3% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 37,5% беременных с осложненным течением многоплодной беременности после ЭКО были выявлены АФА.

Высокие и умеренные титры критериальных АФА обнаружены у 21,2% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 16,7% с осложненным течением

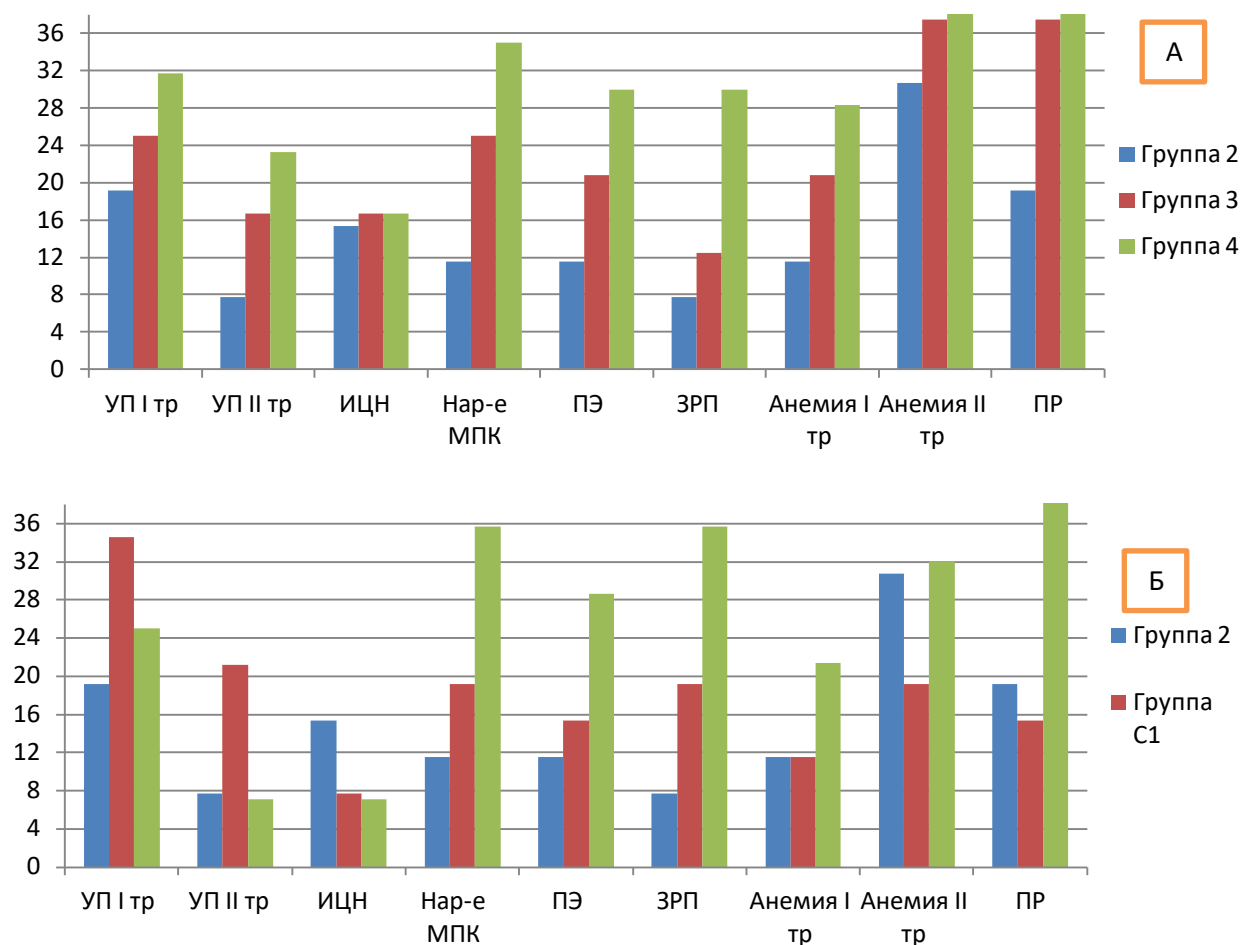
многоплодной беременности после ЭКО: ВА у 9,6% и 8,3%; АКл IgG – у 13,5% и 4,2%; антитела к β 2-Gp I IgG – у 11,5% и 8,3%, антитела к кардиолипину и/или β 2-гликопротеину I IgM – у 7,7% и 4,2% с отсутствием различий в указанных группах наблюдений для всех видов АФА ($p>0,05$). Случаи двойной позитивности составили 9,6% и 4,2% ($p=0,348$), одинарной позитивности 9,6% и 12,5% ($p=0,716$), соответственно. Некритериальные АФА: к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу в клинически значимых титрах обнаружены у 28,8% и 23,1% у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и у 20,8% и 29,25% с осложненным течением многоплодной беременности после ЭКО ($p>0,05$).

Пациенткам с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и положительными тестами на АФА и генетическую тромбофилию высокого тромботического риска, с учетом показателей системы гемостаза проводилась противотромботическая профилактика применением антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином в течение всего периода гестации (группа 2).

Таблица 1 – Структура тромбофилии у пациенток с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом и осложнениями беременности

Тромбофилия	Ретроспективная группа, n = 52		Проспективная группа, n = 24		p
	n	%	n	%	
АФА критериальные*	11	21,2	4	16,7	0,638
Мутация FV Leiden	5	9,6	3	12,5	0,716
гомозиготная	2	3,8	1	4,2	
гетерозиготная	3	5,8	2	16,7	
Протромбин G20210A	2	3,8	1	4,2	0,948
гомозиготная	1	1,9	0	0	
гетерозиготная	1	1,9	1	4,2	
Дефицит антитромбина	1	1,9	0	0	0,316
Дефицит протеина С	0	0	1	4,2	0,310
Дефицит протеина S**	1	1,9	0	0	0,316
Всего	18	34,6	9	37,5	0,809
Примечание: *средние и высокие титры АФА, **подтвержденный через 2 месяца после родов					

Сравнение течения гестационного процесса по группам (в группах 2, 3, 4, С1, С2) показало меньший процент возникших плацента-опосредованных осложнений у пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, получавших терапию антикоагулянтами. Разница была статистически значима при сравнении с группой 4 для нарушений маточно-плацентарного кровотока ($p=0,009$), задержки роста плода ($p=0,006$), преэклампсии ($p=0,035$), угрозы прерывания беременности во II триместре ($p=0,042$); и с группой С2 для нарушений маточно-плацентарного кровотока ($p=0,033$) и задержки роста плода ($p=0,010$) (Рисунок 3).



Примечание: УП – угроза прерывания беременности; тр – триместр; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; Нар-е МПК – нарушение маточно-плацентарного кровообращения; ПЭ – преэклампсия; ЗРП – задержка роста плода; ПР – преждевременные роды.

Рисунок 3 – Осложнения беременности в группах 2, 3, 4 (А) и группах 2, С1, С2 (Б)

Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом показал, что контролируемое применение антикоагулянтов в течение всего периода гестации снижает шансы нарушений маточно-плацентарного кровотока в 4 раза (ОШ = 0,242), задержки роста плода в 5 раз (ОШ = 0,194), преэклампсии в 3,3 раза (ОШ = 0,304). Но статистически значимой выявленная связь при уровне значимости $p < 0,05$ была только для нарушения МПК и ЗРП, для преэклампсии связь была статистически значимой при $p < 0,1$ (90%).

Применение антикоагулянтной терапии в течение 12 нед. беременности снижало риск развития преэклампсии (ОШ = 0,614), ЗРП (ОШ = 0,333) и нарушения МПК (ОШ = 0,489), но при уровне значимости 95%, $p > 0,05$.

В группе 3 у пациенток с признаками гиперактивности системы гемостаза, которые сохранялись после отмены антикоагулянтной терапии, не было генетической тромбофилии

высокого риска и АФС. Наблюдаемую активацию системы гемостаза у пациенток с дихориальной диамниотической беременностью двойней после ЭКО мы связываем с применением гормональных препаратов для стимуляции овуляции.

Развитие плацента-опосредованных осложнений патогенетически связано с эндотелиальной дисфункцией, определяющей нарушение микроциркуляции в плаценте. Эндотелиальная дисфункция, особенно на фоне гормонального дисбаланса, лежит в основе нарушений процессов ремоделирования сосудов матки и инвазии трофобласта при беременности после ЭКО. Спиральные артерии сохраняют мышечно-тонический компонент и не способны обеспечить адекватный кровоток в плаценте, что приводит к хронической плацентарной ишемии. В ответ на которую, плацента начинает выделять ряд медиаторов, запускающих системную эндотелиальную дисфункцию в организме матери, что проявляется вазоспазмом с повышением системного артериального давления (развитие гипертензии, преэклампсии) и активацией коагуляции (в сосудах плаценты образуются микротромбы, что усугубляет ишемию). Так формируется порочный круг: исходная эндотелиальная дисфункция → нарушение плацентации → плацентарная ишемия → усугубление эндотелиальной дисфункции и активация гемостаза → акушерские осложнения.

В нашем наблюдении было 34 случая преэклампсии при многоплодной беременности (26 у беременных после ЭКО и 8 при спонтанной беременности двойней). Учитывая патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции в развитии преэклампсии, был проведен сравнительный анализ показателей оси vWF/ADAMTS-13 у беременных после ЭКО с физиологическим течением многоплодной (группа 1, n=34) и одноплодной беременности (группа С1, n=34) и пациенток групп 2, 3 и 4, с развившейся преэклампсией (группа ПЭ; n=26) по триместрам.

У пациенток с преэклампсией медиана уровня vWF уже в I триместре приближалась к верхней границе нормы, составив $1,417 \pm 0,036$ Ед/мл, у 11 (42,3%) пациенток показатель был $\geq 1,5$ Ед/мл. Различия были более выражены в III триместре. Медиана vWF составила 3,065 Ед/мл, что на 32,6% превышало значение медианы при неосложненном течении многоплодной беременности после ЭКО (2,310 Ед/мл, $p < 0,0001$). У пациенток с преэклампсией отмечена большая выраженность снижения активности и уровня ADAMTS-13 при прогрессировании беременности. В I триместре различия по активности ADAMTS-13 не были статистически значимыми ($p > 0,05$), но отмечалось снижение уровня ADAMTS-13:Ag ($p = 0,0004$). Во II и III триместрах осложненной беременности были низкими значения и ADAMTS-13:Ac (с отсутствием сильного различия), и ADAMTS-13:Ag ($p < 0,05$). Медиана отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag у беременных с преэклампсией в III триместре значительно

превысила значение у беременных с неосложненным течением многоплодной беременности: 4,065 против 2,779 ($p < 0,0001$).

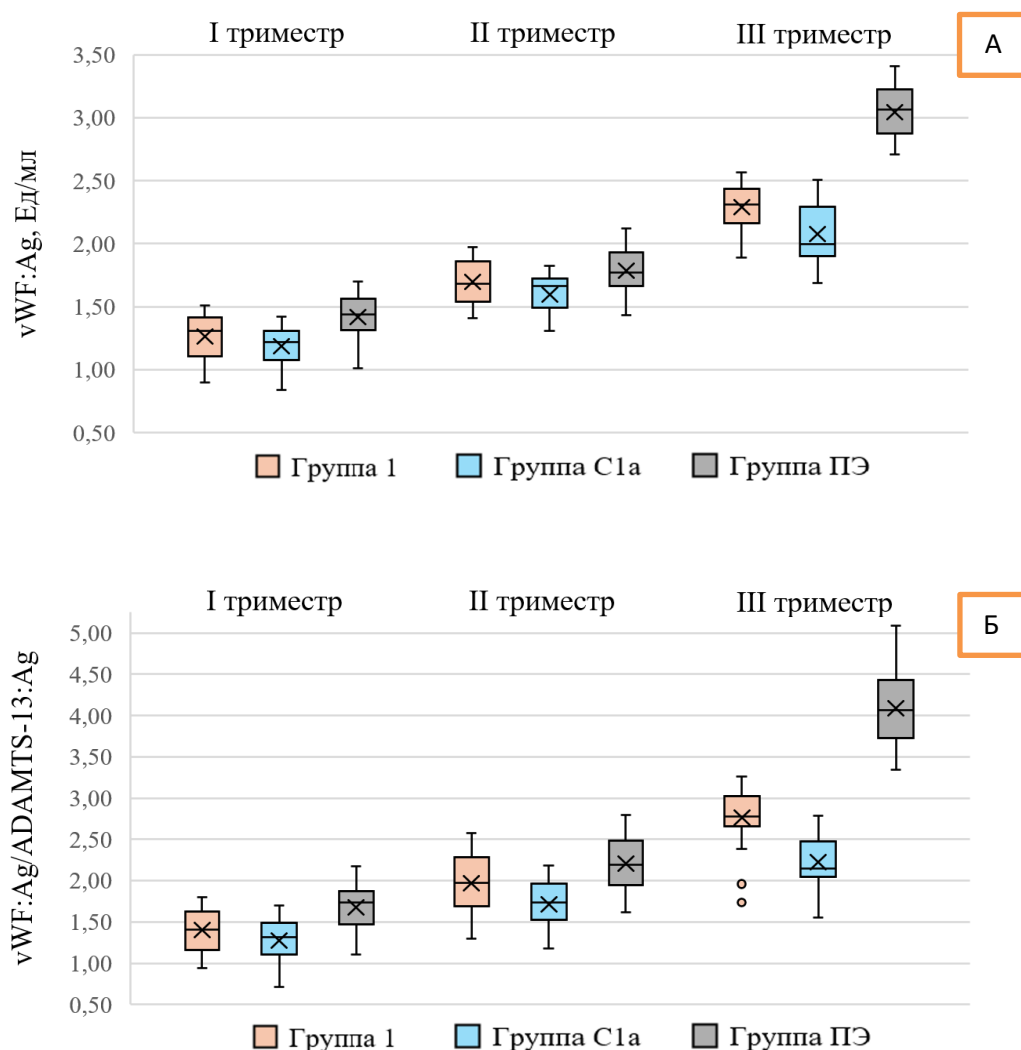


Рисунок 4 – Уровень vWF:Ag (А) и отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag (Б) при неосложненном течении беременности и при преэклампсии по триместрам

Благоприятное развитие гестационного процесса при индуцированной беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом на фоне применяемой антикоагулянтной терапии, могут быть объяснены положительными эффектами гепарина на ранние этапы развития беременности. НМГ оказывают терапевтический эффект не только через прямое влияние на коагуляционный каскад и снижение коагуляционного потенциала, но и через противовоспалительные реакции, реализуемые через эндотелий: снижается выделение провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин 6 (IL-6); подавляется экспрессия рецепторов адгезии эндотелиальными клетками и моноцитами; миграция лейкоцитов к очагу повреждения и нетоз. Отмечается также эффект снижения активности системы комплемента (в особенности C5a фрагмента).

У пациенток с АФС НМГ конкурентно ингибируют связывание $\beta 2$ -гликопротеина 1 ($\beta 2$ -GP1) с отрицательно заряженными фосфолипидами (на анионных фосфолипидных матрицах), усиливают плазмин-опосредованный кливаж $\beta 2$ -GP1 и клиренс АФА. Специфические протективные эффекты НМГ на ранних сроках беременности связаны с трофобластом: усиливают инвазивные свойства трофобласта, блокируют связывание АФА с трофобластом, модулируют эффекты апоптоза в трофобласте и микровезикуляции мембран клеток трофобласта, которые способствуют гиперкоагуляции.

Нарастание гиперкоагуляции по мере прогрессирования беременности, на наш взгляд, требует контроля адекватности антикоагуляции в группах риска, особенно при многоплодной беременности после ЭКО. При беременности двойней динамика показателей гемостазиологических тестов в случаях адекватной антикоагуляции соответствовала диапазону колебаниям значений у пациенток группы сравнения с неосложненным течением беременности.

Применение профилактических доз НМГ не требует определение анти-Ха активности и уровня D-димера. Но для пациенток из группы высокого риска тромботических осложнений, имеющих генетическую тромбофилию высокого риска (тяжелый дефицит антитромбина, протеина С, мультигенные и гомозиготные мутации генов фактора V Leiden и/или протромбина G20210A) и АФС (с двойной и тройной позитивностью по критериальным антителам и высокими титрами АФА), а также при многоплодной беременности после ЭКО применение профилактических, фиксированных малых доз НМГ в течение всего гестационного процесса может быть недостаточным. При применении НМГ в группе 2 в вопросе выбора дозы препарата мы придерживались персонифицированного подхода. Доза и необходимость ее повышения определялись с учетом результатов гемостазиологического исследования: наличия или отсутствия тромбофилии и динамики маркеров тромбофилии (анти-Ха, D-димер и Протеин С глобал тест) на фоне применения препарата.

В нашей работе контролируемое применение НМГ в группах высокого риска позволило оптимизировать ведение беременности и избежать тромбэмболических, а также тяжелых акушерских осложнений (тяжелой ПЭ, отслойки плаценты) и перинатальных потерь.

ВЫВОДЫ

1. Контроль показателей гемостаза у беременных двойней после ЭКО позволяет оценить риски осложненного течения беременности и провести персонифицированную профилактику тромботических и акушерских осложнений

2. Многоплодная беременность сопровождается значительной активацией системы гемостаза как в программах ЭКО, так и при беременности без ЭКО, но различия достоверно выше в случаях индуцированной беременности.

У пациенток с физиологическим течением беременности двойней после ЭКО определяются достоверно более высокие значения агрегационной активности тромбоцитов ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,004$), D-димера ($p < 0,02$) и низкие уровни АЧТВ, ПВ ($p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001$), антитромбина ($p < 0,001$), протеина С ($p < 0,05$) и протеина S ($p < 0,02$), чем при многоплодной беременности без ЭКО.

3. Уровень vWF:Ag при физиологическом течении беременности двойней после ЭКО, начиная с I триместра, достоверно выше ($Me = 1,309$ Ед/мл), чем при одноплодной беременности после ЭКО ($Me = 1,222$ Ед/мл, $p < 0,05$) и многоплодной спонтанной беременности ($Me = 1,073$ Ед/мл, $p < 0,001$). У пациенток с двойней после ЭКО и развившейся поздней преэклампсией уровень vWF:Ag ($Me = 3,06$ Ед/мл) и отношение vWF:Ag /ADAMTS-13:Ag ($Me = 4,065$) статистически значимо выше, чем при неосложненной беременности ($Me = 2,31$ Ед/мл и $2,779$ Ед/мл соответственно, $p < 0,001$). Достоверные различия показателей наблюдаются уже в I триместре беременности.

4. Генетические формы тромбофилии выявлены у 15,4% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 20,8% с осложненным течением беременности двойней после ЭКО.

5. Критериальные антифосфолипидные антитела обнаружены у 21,2% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 16,7% с осложненным течением многоплодной беременности после ЭКО ($p = 0,690$). Волчаночный антикоагулянт – у 9,6% и 8,3% ($p = 0,638$); антитела к кардиолипину IgG у 13,5% и 4,2% ($p = 0,826$); антитела к β 2-гликопротеину I IgG у 11,5% и 8,3% ($p = 0,576$), антитела к кардиолипину и/или β 2-гликопротеину I IgM у 7,7% и 4,2% ($p = 0,907$). Случаи двойной позитивности составили 9,6% и 12,5% ($p = 0,826$), одинарной позитивности 9,6% и 4,2% ($p = 0,732$), соответственно. Некритериальные антифосфолипидные антитела: к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу в клинически значимых титрах обнаружены у 28,8% и 42,3% у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и у 20,8% и 29,25% с осложненным течением многоплодной беременности после ЭКО ($p > 0,05$).

6. У 54,2% беременных двойней после ЭКО и активацией системы гемостаза в ответ на гормональную стимуляцию, после отмены в 12 недель гестации антикоагулянтной терапии сохраняются признаки повышенной активности системы гемостаза.

7. Контролируемая антикоагулянтная терапия при беременности двойней после ЭКО позволяет оптимизировать ведение беременности, в группах высокого риска избежать тромбоэмболические и минимизировать плацента-опосредованные осложнения. Отношение шансов развития нарушений маточно-плацентарного кровотока при применении НМГ в течение всего периода гестации составило 0,242 ($p<0,05$), задержки роста плода 0,194 ($p<0,05$), преэклампсии 0,304 ($p<0,1$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам в программах ЭКО без отягощенного акушерского и тромботического анамнеза, которым планируется перенос двух эмбрионов, показано проведение расширенного гемостазиологического исследования в целях исключения скрытой генетической тромбофилии и оценки риска срыва механизмов гестационной адаптации системы гемостаза.

2. Учитывая высокий риск срыва гестационной адаптации в случаях наступления многоплодной беременности после ЭКО, вне зависимости от наличия или отсутствия генетической тромбофилии показан контроль показателей гемостаза в динамике: в I, II и III триместре беременности.

3. Выявление высоких уровней маркеров тромбофилии на этапе предгравидарной подготовки и при успешном ЭКО следует рассматривать как показание к назначению антикоагулянтной терапии.

4. Пациенткам с многоплодной беременностью после ЭКО, получающим антикоагулянтную терапию, после эмпирического назначения профилактической дозы, требуется оценка анти-Ха активности, позволяющая скорректировать дозу препарата.

5. Пациенткам с многоплодной беременностью после ЭКО без тромбофилии высокого риска, получающим антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином, отменять НМГ в 12 нед. гестации следует только после нормализации показателей гемостаза, включая анти-Ха.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническое значение оценки особенностей адаптационных изменений гемостаза при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / **Ф. Э. Ягубова**, В. О. Бицадзе, Н. В. Самбунова, Д. Х. Хизроева, А. Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2024. – Т. 18. – № 2. – С. 189-199. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.507. [Scopus]

2. Сравнительная оценка изменений оси ADAMTS-13/фактор фон Виллебранда при одноплодной и бихориальной биамниотической беременности / **Ф. Э. Ягубова**, В. О. Бицадзе, Н. В. Самбунова, Д. Х. Хизроева, А. Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2024. – Т. 18. – № 4. – С. 514-524. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.538. [Scopus]

3. Инновационные подходы к оценке факторов риска, диагностике и лечению неонатальных тромбозов / А. Д. Макацария, А. В. Воробьев, А. В. Лазарчук, С. Э. Эйнуллаева, Н. А. Гоменко, Ф. А. Магомедова, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Н. А. Макацария, В. Б. Зубенко, М. В. Третьякова, Д. В. Блинов, **Ф. Э. Ягубова**, Н. Р. Гашимова, К. Н. Григорьева, М. А. Пониманская, О. Н. Ли, А. В. Мостовой, А. Л. Карпова, Ж.-К. Гри, И. Элалами // **Акушерство, Гинекология и Репродукция**. – 2024. – Т. 18. – № 3. – С. 382-400.

4. Венозные и артериальные тромбозы в программах ВРТ: эпидемиология и превентивные стратегии / В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Э. Грандоне, Р. И. Габидуллина, М. В. Третьякова, Н. А. Макацария, Гашимова Р. Кызы Нилуфар, К. Н. Григорьева, А. В. Воробьев, А. В. Лазарчук, М. М. Муравьев, А. Г. Кренделева, Т. Е. Полякова, М. С. Зайнулина, Д. Л. Капанадзе, **Ф. Э. Ягубова**, Ж.-К. Гри, И. Элалами, Г. Геротзиафас, П. Ван Дреден, А. Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2025. – Т. 19. – № 3. – С. 377-388. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.656.

5. Влияние многоплодной беременности после ЭКО на функциональное состояние системы гемостаза: новые взгляды и гипотезы / **Ф. Э. Ягубова**, Д. Х. Хизроева, Н. В. Самбунова, Н. В. Черникова, В. Р. Шаркаева, Н. А. Шульга, Я. А. Менчиц, А. М. Алимова, Г. М. Зембатов, А. Ф. Азимова, Е. В. Бабенко, В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 110-119. – DOI: 10.20953/1726-1678-2025-2-110-119.

6. Значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии при беременности после ЭКО у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / **Ф. Э. Ягубова**, В. О. Бицадзе, Н. В. Самбунова, Д. Х. Хизроева, Д. В. Блинов, Ж.-К. Гри, И. Элалами, Г. Геротзиафас, А. Д. Макацария // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2026. – Т. 20. – № 1. – С. 130-145. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.707. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADAMTS-13 – A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin Type 1 motif, member 13, металлопротеиназа, подобная тромбоспондину 1 типа, номер 13

Ac – активность

Ag – антиген
APC-R – резистентность к активированному протеину С
IgG, IgM – иммуноглобулины M, G
Me – медиана показателя
MSE – среднеквадратичная ошибка
RR – отношение рисков
vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда
WHO – World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения
 β 2-Gp I – β 2-гликопротеин I
АДФ – аденозиндифосфат
АКл – антитела к кардиолипину
АТ III – антитромбин
АФА – антифосфолипидные антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВА – волчаночный антикоагулянт
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭ – венозный тромбоэмболизм
ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГКБ – городская клиническая больница
ДИ – доверительный интервал
ЗРП – задержка роста плода
ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
МПК – маточно-плацентарный кровоток
НМГ – низкомолекулярный гепарин
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
ПВ – протромбиновое время
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПР – преждевременные роды
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭ – преэклампсия
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
ТВ – тромбиновое время
тр – триместр
УП – угроза прерывания беременности
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение