

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор РАН

Бицадзе Виктория Омаровна

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|  |     |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 4   |
| ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО НА<br>ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ОБЗОР<br>ЛИТЕРАТУРЫ) .....  | 14  |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....  | 33  |
| 2.1. Общая структура исследования .....  | 33  |
| 2.2. Методы исследования .....   | 38  |
| 2.3. Статистическая обработка полученных результатов .....   | 42  |
| ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ<br>ГЕМОСТАЗА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ<br>ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ .....  | 43  |
| 3.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток .....  | 44  |
| 3.2. Исследование общеоценочных тестов гемостаза .....   | 45  |
| 3.3. Исследование антикоагулянтного звена гемостаза .....  | 51  |
| 3.4. Исследование агрегационной активности тромбоцитов .....   | 56  |
| 3.5. Динамика изменения D-димера .....   | 61  |
| 3.6. Оценка изменений в системе фактор фон Виллебранда /ADAMTS-13 .....  | 63  |
| ГЛАВА 4. ЧАСТОТА И СПЕКТР АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И<br>ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ ДИХОРИАЛЬНОЙ<br>ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ ПОСЛЕ ЭКО С ОТЯГОЩЕННЫМ<br>АКУШЕРСКИМ ИЛИ ТРОМБОТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ И БЕРЕМЕННЫХ<br>ПОСЛЕ ЭКО ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ С<br>ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ..... | 69  |
| ГЛАВА 5. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ДИХОРИАЛЬНОЙ<br>ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ ПОСЛЕ ЭКО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ<br>АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ .....  | 76  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 97  |
| ВЫВОДЫ .....   | 115 |

|   |     |
|---|-----|
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                | 117 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 118 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                        | 120 |

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 тромбоз 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 [136]. 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 [37].

Количество dizиготной 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, связано, в первую очередь, с широким внедрением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) со стимуляцией овуляции, включая программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при лечении бесплодия [28]. Применение вспомогательных репродуктивных технологий увеличило число случаев беременности двойней до 20-30% [15]. В 2020 году в России 17,5% многоплодных родов произошли благодаря ВРТ. Регламентирование числа переносимых в полость матки эмбрионов, несколько уменьшило процент многоплодных беременностей. В 2023 году частота многоплодных родов в программах ЭКО и ИКСИ по данным Регистра ВРТ Общероссийской

общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека, как и в 2022 году, составила 6,8% от всех известных по количеству плодов родов [14].

Технология ВРТ с гормональной стимуляцией овуляции сопряжена со значительными изменениями гемостаза и повышенным риском тромбообразования даже при одноплодной беременности [153]. Так, согласно данным Henriksson P et al 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) [91].

При многоплодной беременности после ЭКО возникает особая ситуация: помимо эффекта гормонов, а в ряде случаев и синдрома гиперстимуляции яичников, имеет место гестационная адаптация системы гемостаза в условиях так называемого гиперплацентоза, что создает условия для развития осложненного течения беременности: тяжелых форм преэклампсии и нарушениям в системе мать-плацента-плод [28].

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 двойни по сравнению с одноплодной беременностью во всех странах [124]. Роды 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) [124]. 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 [124].

### **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 [112]. 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 3, 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 дихорионической 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 диамниотической 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 диссертационной 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, внесения 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, включая общеоценочные тесты, тромбоцитарную активность, антикоагулянтное звено и систему фактора фон Виллебранда – ADAMTS-13; критериальных 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**

Диссертация представлена в виде печатного текста с таблицами и рисунками. Объем печатного текста 139 страниц. Рисунков 27, таблиц 18. Работа оформлена в соответствии требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, включает введение, основную часть и заключение. Основная часть состоит из пяти глав: обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы, и трех глав с результатами исследования. В списке литературы 158 источников: 33 отечественных и 125 иностранных авторов.

## **ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Внедрение в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий позволило решить проблему бесплодия для многих супружеских пар и обеспечить рождение сотни тысяч детей ежегодно. Список показаний к применению экстракорпорального оплодотворения для лечения бесплодия, включает патологию женской (эндометриоз, синдром поликистозных яичников, первичную недостаточность яичников) и мужской репродуктивной системы, а также идиопатическое бесплодие [3, 18]. Существует ряд клинко-эмбриологических факторов, которые снижают эффективность процедуры ЭКО, что нередко наблюдается у пациенток старшего репродуктивного возраста. К таким факторам относят «слабый ответ» яичников вследствие снижения овариального резерва, а значит и меньшее число получаемых ооцитов, более низкую их способность к оплодотворению, а также состояние соматического и гинекологического здоровья женщины. Отмечено, что с увеличением возраста женщины снижается скорость дробления эмбрионов, повышается частота их фрагментации, увеличивается доля эмбрионов с цитогенетическими дефектами, и в целом уменьшается число эмбрионов с нормальной морфологией [17]. Эффективность ВРТ с использованием собственных яйцеклеток у женщин старшего репродуктивного возраста остается достаточно низкой, несмотря на применение технологических эмбриологических методик, например, вспомогательного «хэтчинга» и совершенствование схем стимуляции овуляции. С целью повысить вероятность наступления беременности при ВРТ в группах риска и по желанию женщины в ряде случаев проводится перенос двух эмбрионов. Это увеличивает шанс наступления беременности на 15%, но и, в свою очередь, число рождения двоен.

В целом частота развития многоплодной беременности после ЭКО выше, чем в популяции. По статистике Минздрава, вероятность рождения близнецов при

протоколе ЭКО составляет 20–25%, и в большинстве случаев речь идет о двойне [18]. Многоплодная беременность, даже если она наступает спонтанно, при естественном зачатии, считается беременностью высокого риска, так как ассоциируется с развитием ряда осложнений, которые рассматриваются сегодня как плацента-опосредованные. Их патогенез связывают с нарушением гестационной адаптации (ГА) системы гемостаза [3, 13, 26, 49, 112].

Прогрессирование даже физиологически протекающей беременности сопровождается значительными гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза [108], что создает условия повышенного риска развития тромботических осложнений [108]. Физиологическая гиперкоагуляция при беременности протектирует кровопотерю в родах. Но присутствие у женщины изначально имеющегося нарушенного баланса компонентов в системе свертывания крови и склонности к гиперкоагуляции, усиливает протромботические тенденции, что может реализоваться в виде микротромбозов в сосудах плаценты или матки и нарушить кровообращение в зоне маточно-плацентарной площадки в процессе вынашивания плода, приводя к потере беременности [118].

На гестационную адаптацию системы гемостаза существенно влияет проводимая в программах ВРТ гормональная стимуляция овуляции [13, 55, 142]. Лекарственное сопровождение ВРТ вызывает ятрогенную гиперэстрогению, которая через активацию синтеза в печени факторов свертывания: V, VIII, фибриногена, фактора Виллебранда и параллельное снижение антикоагулянтов – протеина С, S и антитромбина, нарушает баланс показателей гемостаза. Эффекты эстрогенов распространяются и на сосуды: тонус периферических сосудов снижается, ток крови замедляется, из циркулирующих моноцитов высвобождается тканевой фактор [3, 6]. Совокупные изменения, включающие повышение содержания в плазме крови факторов свертывания: II, V, VII, VIII, X, фибриногена и фактора фон Виллебранда, снижение активности естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза, усиливают реакции внутреннего и внешнего пути свертывания крови, и тем самым, риск тромбоза и тромбоэмболии [3, 13, 25]. Таким образом, все женщины, которым для наступления беременности

применялись вспомогательные репродуктивные технологии с гормональной стимуляцией, автоматически относятся к группе риска по развитию нарушений системы гемостаза [3, 118].

Срыв гестационной адаптации при беременности после ЭКО может быть связан тромбофилическим состоянием у женщины, планирующей ЭКО. Тромбофилические состояния, или тромбофилии, могут быть генетически обусловленными и приобретенными [3, 4, 62]. С позиции этиопатогенеза тромбофилии можно разделить на две категории: связанные с недостаточностью антикоагулянтных механизмов вследствие дефектов естественных ингибиторов свертывания крови: антитромбина III, протеинов C и S; и повышенной прокоагулянтной активностью факторов свертывания крови: возникают при повышении уровня факторов VIII, IX, XI, различных дисфибриногемиях, мутациях гена протромбина и фактора V [3, 146]. Среди генетически обусловленных тромбофилий, которые часто являются наследуемыми, наиболее распространены мутация фактора V Лейдена, обуславливающая повышение прокоагулянтной активности вследствие резистентности к активированному протеину C, и гена протромбина G20210A. На долю этих двух мутаций приходится до 70% диагностируемых первичных тромбофилий. Реже встречаются дефициты и функциональная недостаточность протеинов C и S и антитромбина III, характеризующиеся более тяжелым по клиническим проявлениям эффектами [2, 3].

Нарушения в системе гемостаза, приводящие к гиперкоагуляционному состоянию, могут быть вторичными [3]. Протромботическое состояние формируется вследствие других различных заболеваний, патогенез которых включает активацию системы гемостаза или предполагает повышение активности прокоагулянтных факторов и снижение антикоагулянтных [3, 62]. Самыми обсуждаемыми из приобретенных тромбофилий, являются антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемия, а также состояния, при которых снижается уровень естественных антикоагулянтов [3]. Нарушение сбалансированности прокоагулянтных и антикоагулянтных компонентов системы гемостаза может

изменяться не только при различных патологических состояниях, но и в связи с беременностью и с возрастом [62].

При многоплодной беременности увеличение количества эмбрионов, расширение зоны инвазии трофобласта и массы формирующейся плацентарной ткани существенно отражается на характере гестационной адаптации системы гемостаза, что наблюдается уже в I триместре [49]. Наличие изначально существующих отклонений в системе гемостаза вследствие генетического дефекта, АФС и других состояний, определяющих измененную ее активность, создает условие для патологической гестационной адаптации. В дальнейшем, по мере развития плаценты, а при многоплодной дихориально беременности двух плацент, гормональные влияния усиливают возникшие нарушения гестационной адаптации. Дополнительно могут воздействовать и другие факторы, способные активировать внутрисосудистое свертывание, влиять на гемореологию или состояние сосудистой стенки и эндотелий, например, при монохориальном типе плацентации, что усугубляет ситуацию [13, 74, 90].

Прогрессирование нарушений гестационной адаптации с развитием коагулопатии создает риск развития опасных, urgentных состояний в акушерско-гинекологической практике [4, 74, 82, 128]. Беременные после ЭКО представляют группу риска по тромботическим и тромбогеморрагическим осложнениям, и поэтому требуют особого внимания. При ведении этих пациенток важно оценить риск развития потенциально возможных последствий, что позволяет профилактировать развитие осложнений [3, 13].

### **Причины развития тромбофилии**

Антифосфолипидный синдром (АФС) – одна из форм приобретенной тромбофилии, определяющей осложненное течение беременности, представляет собой иммуноопосредованное заболевание, которое по клиническим проявлениям дифференцируют как акушерский и тромботический [72, 147]. Клинические проявления акушерского антифосфолипидного синдрома представлены повторными выкидышами, чаще на ранних сроках беременности, преэклампсией, задержкой роста плода, отслойкой нормально расположенной плаценты и

внутриутробной смертью плода [38, 80, 147]; тромботического АФС – венозными или артериальными тромбозами [1, 3, 147].

Основным патогенетическим звеном развития клинических проявлений АФС являются антифосфолипидные антитела (АФА), прежде всего антикардиолипиновые, а также обнаруживаемый у пациентов с АФС волчаночный антикоагулянт [80, 147]. Диагноз антифосфолипидного синдрома подтверждается обнаружением антифосфолипидных антител при наличии хотя бы одного из клинических проявлений. Papadimitriou E. и др. (2022 г.) в систематическом обзоре с мета-анализом, оценили возможную роль антифосфолипидных антител в неудачах ЭКО. Исследователи сравнили группы женщин репродуктивного возраста с двумя и более неудачными имплантациями после ЭКО, женщин, имевших успешную имплантацию после ЭКО, женщин с успешной спонтанной беременностью и здоровых фертильных женщин без ЭКО в анамнезе [3, 129]. По полученным данным, наличие любого типа антифосфолипидных антител, в большей степени антикардиолипиновых или волчаночного антикоагулянта у перенесших не менее двух неудачных имплантаций после ЭКО, ассоциировалось с увеличением частоты неудач имплантации по сравнению с женщинами, у которых имплантация после ЭКО прошла успешно (RR: 3,06, 5,06 и 5,81, соответственно) [3, 129]. Наличие антикардиолипиновых антител, волчаночного антикоагулянта, анти- $\beta$ 2-гликопротеина-I или анти-фосфатидилсериновых антител у женщин, перенесших не менее двух неудач имплантации в ЭКО, ассоциировалось с увеличением риска неудачи имплантации в сравнении со здоровыми фертильными женщинами без наличия ЭКО в анамнезе (RR: 13,92, 6,37, 15,04 и 164,58, соответственно) [3, 129].

С целью стратифицировать риск тромбоза, тромбофилии разделяют на высокого, промежуточного и низкого риска. С высоким тромботическим риском ассоциированы такие тромбофилии как обусловленные недостаточностью естественных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина C и протеина S и АФС; тромбофилия промежуточного риска включает мутации фактора V Лейдена, протромбина и фактора VIII; тромбофилии низкого риска – повышение факторов

IX, XI и гипергомоцистеинемию [3, 79, 105]. В таблице 1 представлены общие факторы стратификации риска тромботических осложнений у беременных [3].

Таблица 1 – Группы риска по основным причинам тромбофилии

| <b>Стратификация риска тромбозов</b> |  |                           |
|--------------------------------------|--|---------------------------|
| <b>Низкий риск</b>                   | <b>Промежуточный риск</b>                            | <b>Высокий риск</b>       |
| Гипергомоцистеинемия                 | Мутации фактора II                                   | Дефицит антитромбина III  |
| Повышение фактора IX                 | Повышение фактора VIII                               | Дефицит белков C и S      |
| Повышение фактора XI                 | Резистентность к белку C<br>Мутация фактора V Лейден | Антифосфолипидный синдром |

### ***Дефицит антитромбина III (АТ III)***

Антитромбин III является одним из естественных антикоагулянтов, непосредственной целью которого является ингибирование тромбина [61]. Снижение активности антитромбина нарушает контроль активации факторов свертывания плазмы крови, что повышает риск венозного тромбоза; риск тромбоза при дефиците антитромбина повышается до 50%. В клинической практике чаще встречается вторичный, приобретенный дефицит антитромбина, который поддается коррекции назначением антикоагулянтной терапии [71]. При генетическом дефекте у носителей гетерозиготной мутации могут возникать коагулопатии, обусловленные недостаточным ингибированием активированного фактора X [147]. Определение уровня и активности антитромбина в клинической практике считается обязательным при решении вопроса о возможности применения антикоагулянтной терапии гепарином [3].

### ***Дефицит протеинов C и S***

Дефициты протеинов C и S считаются относительно редкой патологией. Дефицит протеина C был описан Мамменом и др. в 1960 году [104]. Стенфло и др. [140] дали ему название, известное нам и по сей день. При недостаточной активности протеина C и, соответственно, протеина S, генетически обусловленной или приобретенной, не происходит полноценная инактивация активированных

факторов V и VIII и ингибирование образование тромбина, что, соответственно, повышает риск тромбоза [147]. Считается, что при дефиците протеина C риск тромботический состояний повышен до 20%, при дефиците протеина S – до 10% [3, 104, 147].

### ***Тромбофилия промежуточного риска***

К тромбофилии промежуточного риска относится мутация фактора V Лейдена – наследуемый дефект системы гемостаза, ассоциированный с риском тромбоза, а также первичной и вторичной венозной тромбоэмболией. При наличии этой мутации фактор V свертывания крови проявляет устойчивость к инактивации активированным протеином C, что создает прокоагулянтное состояние – наследственную тромбофилию [56]. Впервые состояние резистентности к активированному протеину C было описано в начале 1990-х годов Дальбэком и Хильдебрандом [128], когда исследователи обнаружили нарушения, которые были связаны с отсутствием полноценной реакции на активированный протеин C. Позднее было показано, что эта патология может быть наследуемой, и обусловлена мутацией гена, кодирующего фактор V. Мутация Лейдена, обуславливая скрытую, латентную тромбофилию, ответственна за тромботические осложнения у пациентов с другими факторами, способствующими гиперкоагуляционному состоянию. Например, у беременных женщин, женщин, принимающих оральные контрацептивы, при гипергомоцистеинемии и сопутствующем дефиците протеина C и протеина S, а также в пожилом возрасте [49, 146]. Сегодня выявление мутации фактора V Лейдена включено в скрининговые программы [3].

### ***Мутация гена протромбина (фактора II)***

Мутация гена протромбина – вторая по частоте тромбофилическая мутация после мутации Лейдена, ассоциированная с риском тромбоза. О протромбине, или факторе II – предшественнике тромбина [53], впервые упоминается в литературе в 1996 году Пуртом и др. [129]. Генетический дефект, при котором в позиции 20210 нуклеотид гуанин (G) заменяется на аденин (A) (G20210A), был открыт в 1998 году. Дефектный ген встречается у около 6% населения. Тромботический риск повышен даже у гетерозиготных носителей мутировавшего гена. Наличие этой мутации,

рассматриваемой сегодня как фактор умеренного риска тромботических осложнений, может иметь важное значение при наличии дополнительных условий и провоцирующих факторов, которые возникают, к примеру, при беременности или приеме оральных контрацептивов и повышают активность протромбина [3, 53].

### ***Фактор VIII***

С более высоким риском тромбоза ассоциируется повышение уровня/активности факторов VIII, IX и XI. Повышенные уровни этих факторов отмечаются у пациентов с диагностированной венозной тромбоэмболией [146]. Каким образом повышение уровня факторов свертывания влияет на риск тромбоза, точно неизвестно, но установлено, что, например, при повышении уровня фактора VIII, вероятность тромбоза выше до 10% [3].

### ***Гипергомоцистеинемия***

Повышение гомоцистеина в крови, называемое гипергомоцистеинемией – еще один фактор риска тромбоза. Гомоцистеин образуется в реакции деметилирования метионина [45]. Повышение гомоцистеина в крови связано недостаточностью ферментов, принимающих участие в метаболизме метионина или гомоцистеина, первичной (генетически обусловленной) или вторичной (приобретенной). Такое состояние может возникать, например, вследствие питания с низким поступлением фолиевой кислоты и витаминов группы В [31, 113]. Повышение гомоцистеина в крови ассоциировано с усилением свободно-радикальных реакций и образованием перекисей липидов, что повреждает эндотелия сосудов, повышая риск тромбоза. Беременность на фоне гипергомоцистеинемии может закончиться выкидышем. Известно несколько видов мутаций, ассоциированных с нарушением обмена метионина, которые могут приводить к повышению уровня гомоцистеина в крови. Однако наличие этих мутаций, например, в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, само по себе, без повышения уровня гомоцистеина, не связано с повышением риском тромбоза.

С наступлением беременности в организме женщины происходит физиологическая перестройка функции многих органов и систем, включая систему гемостаза, что приводит к гиперкоагуляционному состоянию. В связи с этим риск

тромбозов у женщин в большинстве случаев ассоциирован с гестационным процессом. Риск развития венозной тромбоэмболии составляет 1 случай на 1600 рожениц [105]. Важно отметить, что более половины всех случаев тромбоза, диагностируемых во время беременности и в послеродовом периоде, ассоциированы либо с наследственной, либо с приобретенной тромбофилией [158]. Наличие предрасполагающей тромбофилии создает условия для срыва гестационной адаптации системы гемостаза. Риск срыва максимально высок в родах и послеродовом периоде. Срыв адаптации системы гемостаза с последующими прогрессирующими нарушениями влекут за собой развитие потенциально жизнеугрожающих осложнений, определяющих материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность [77].

С момента открытия генетических тромбофилических мутаций и их роли в развитии тромбозов в акушерской практике, много исследований было посвящено определению роли тромбофилии в этиопатогенезе осложнений беременности. Наиболее тромбогенные и распространенные из генетических мутаций и полиморфизмов, ассоциированные с гиперкоагуляционными состояниями, тромботическими осложнениями и патологией беременности, активно изучались в последние 20-25 лет. Среди них гомозиготные или гетерозиготные мутации генов: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в позициях C677T и A1298C, фактора V Лейден в позиции G1691A, протромбина в позиции G20210A (фактор II) или полиморфизма 4G/4G ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [3, 61, 135, 158]. Генетическая тромбофилия на сегодняшний день известна как патогенетический фактор, существенно повышающий риск тяжелых осложнений беременности.

Характер развития беременности с благоприятным или неблагоприятным исходом определяется начальными этапами формирования и последующего функционирования плаценты [3, 135]. Система гемостаза принимает непосредственное участие в этом, определяющем качество последующего развития беременности, процессе. Так, процесс формирования плаценты зависит, в частности от работы фактора XIII, который участвует в «сшивании» нитей фибрина

и контролирует фибринолиз. Нарушаться этот процесс может при наличии генетических полиморфизмов гена фактора XIII, определяющих, к примеру, раннее сшивание и снижение восприимчивости к фибринолизу. Полиморфизм Val34Leu гена фактора XIII может нарушать фибринолиз и повышать общий риск развития тромботических осложнений [3, 123, 135].

Генетическая тромбофилия вносит свой вклад в патогенез осложненного течения гестации, механизмы которого зависят от вида мутации, характера наследования измененного гена и особенностей участия дефектного компонента в этапах имплантации эмбриона и плацентации. Однако наиболее полно взаимосвязь между тромбозами, осложнениями беременности и тромбофилией еще предстоит изучить [3, 61].

#### **vWF и ADAMTS-13 при ЭКО и многоплодной беременности**

Фактор фон Виллебранда (vWF, von Willebrand factor) – важный фактор свертывания крови, принимающий участие в реакциях как первичного, сосудисто-тромбоцитарного, так и вторичного, коагуляционного гемостаза. Фактор фон Виллебранда опосредует образование тромбоцитарного сгустка в зоне повреждения эндотелия и защищает от разрушения антигемофильный протеин плазмы – фактор VIII [3]. Цинк-содержащая металлопротеиназа ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin Type 1 motif, member 13), отвечает за частичный протеолиз фактора фон Виллебранда. Этот фермент расщепляет крупные молекулы vWF на более мелкие фрагменты [30, 59, 70]. Синтезируется ADAMTS-13, главным образом, в звездчатых клетках печени [67, 93, 132, 138]. Согласно публикациям последних лет, у ADAMTS-13 нет иного биохимического субстрата, кроме фактора Виллебранда [3, 67]. Как известно, vWF может проявлять разную адгезивную активность в зависимости от размера молекулы и ее структуры. При недостаточной активности ADAMTS-13, могут накапливаться мультимеры ультра-крупного vWF, с высокой вероятностью вызывающие тромбообразование и тяжелое, жизнеугрожающее состояние – тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) [83, 116].

По исследованию изменений в оси vWF/ADAMTS-13 при беременности, в том числе после ЭКО, опубликовано некоторое количество работ. Одно из них показало изменение активности vWF и ADAMTS-13 при беременности после ЭКО. В этом оригинальном исследовании 2011 г. приняли участие беременные после процедуры ЭКО (n=31). По результатам этого исследования, на малых сроках беременности активность ADAMTS-13 снижалась (на 9%), что сопровождалось повышением активности vWF (с 0,83 до 1,24 КИЕ/л (калликреин-ингибирующих единиц на литр)), то есть на 49% [51]. Наблюдаемую динамику ADAMTS-13 и vWF авторы связали с повышением уровня эстрадиола в крови.

Исследование 2020 года, в котором были обследованы относительно здоровые женщины 41-48 лет с диагностированным бесплодием, которым проводилась гормональная подготовка к беременности (n=22), показало значительное повышение уровня vWF у забеременевших пациенток, проходивших гормональную подготовку [66]. В этой работе исследуемую и контрольную группу составили 12 и 10 пациенток соответственно, не были включены женщины, у которых беременность наступила спонтанно, без гормональной подготовки, поэтому отсутствует сравнительный анализ изменений уровня vWF. Не оценивалась активность ADAMTS-13.

В 2018 году был опубликован клинический случай ТТП, возникшего после ЭКО. Через 2 суток после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения у роженицы развились клинические признаки ТТП, был выявлен низкий уровень ADAMTS-13 в крови [35]. Этот клинический случай является уникальным и требует внимания исследователей, поскольку других наблюдений, связывающих изменения vWF и ADAMTS-13 с индуцированной беременностью и многоплодием, найдено не было [3].

В условиях небольшого количества исследований на интересующую тему, к анализу была принята публикация 2011 года по результатам 151923 процедур ВРТ, включая ЭКО за период с 1996 по 2011 год, благодаря которым в клинике родилось 109428 детей. Работа была выполнена под руководством Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention/CDC) и

может считаться достоверным источником для оценки риска наступления многоплодной беременности при использовании ВРТ. Среди родившихся детей 43% составили близнецы, 3% – тройняшки и сиблинги более высокого порядка (четверняшки и т.д.) [3, 43]. Следует учитывать, что среди ВРТ в этой работе учитывались не только ЭКО, но и другие методы, включая криотрансфер эмбриона, интрафаллопиевый трансфер зиготы, гамет и др. В исследовании 2006 года оценена частота наступления многоплодной беременности при использовании ЭКО в Канаде – 30% [88]. И хотя эти данные отражают в первую очередь ситуацию по Канаде и относятся к 2006 года, их следует принять во внимание.

Изучение изменений ADAMTS-13 при беременности, привело к появлению работ, указывающих на зависимость активности ADAMTS-13 от группы крови: более высокую активность ADAMTS-13 отмечали у беременных с первой группой крови [34]. Но более поздние исследования показали отсутствие взаимосвязи между уровнем ADAMTS-13 и группой крови беременной и отметили ее только для небеременных женщин [156]. Описано также снижение уровня ADAMTS-13 и повышение vWF у пациенток с тяжелой преэклампсией по сравнению с нормотензивными беременными и небеременными женщинами (n=140) [156].

Таким образом, опубликованные данные не позволяют достоверно охарактеризовать изменения активности и уровня ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда при беременности, и еще меньше данных по беременности многоплодной и после ЭКО. То есть, необходимы оригинальные исследования в этом направлении.

### **Особенности гестационной адаптации системы гемостаза при ЭКО и многоплодной беременности**

Особенности функционирования системы гемостаза при проведении гормональной стимуляции яичников в протоколах ВРТ, изучались, преимущественно на группах пациенток с одноплодной беременностью. Гормональная стимуляция приводит к повышению уровня половых стероидов до супрафизиологических значений и мультифолликулярного росту. Гиперэстрогения способствует синтезу факторов свертывания крови: II, V, VII, VIII, X, фибриногена

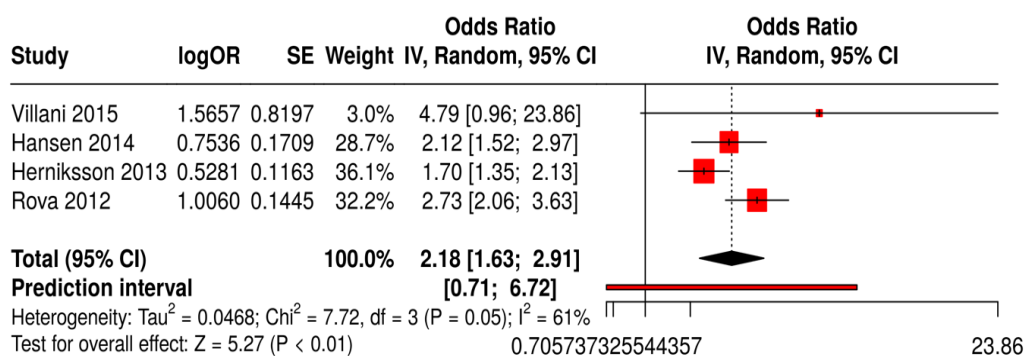
и vWF, повышению их содержания в плазме крови и снижению активности естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза, что усиливает каскад свертывания крови и риск тромбоза и тромбоэмболии [3, 13, 25]. Это отражается на показателях коагулограммы и гестазиограммы, таких как тромбиновое время и протромбиновый индекс. По данным тромбэластографии (ТЭГ), у пациенток в программе ЭКО, наблюдается активации коагуляции (гиперкоагуляция) без усиления фибринолиза. Отмечается, что показатели ТЭГ сохраняются в пределах диапазона нормы, несмотря на выраженные отклонения тромбинового времени и протромбинового индекса. Также описано повышение фибриногена, который, как известно, является белком острой фазы воспаления и играет важную роль в усилении прочности сгустка при тромбообразовании [3, 89].

Подтверждают повышение прокоагулянтного потенциала крови у пациенток в программах ВРТ результаты и других исследований. На гиперкоагуляционное состояние указывает наблюдаемое в программах ЭКО значительное повышение уровней растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и D-димера [6]. В этом исследовании подчеркивается более существенное увеличение уровня РКМФ и предложено рассматривать его как ранний и специфичный маркер фибринообразования [6]. Повышение РКМФ, а также фибриногена как признаки внутрисосудистого свертывания крови у беременных после ЭКО и снижение числа тромбоцитов показали и другие исследователи [3, 74].

Результаты оценки факторов риска венозных тромбозов, ассоциированных с беременностью, представлены в публикации 2014 года [96]. После применения ВРТ Отношение шансов развития венозной тромбоэмболии после применения ВРТ (ЭКО) при одноплодной беременности составило 2.8 (95% ДИ 1.9-4.1), при многоплодной беременности – 4.4 (95% ДИ 2.4-8.3). В послеродовом периоде (в течение 12 недель после родов) – 1.2 (95% ДИ 0.6-2.8) для одноплодной и 3.9 (95% ДИ 1.7-8.8) для многоплодной беременности после ЭКО, в сравнении с контрольной группой с беременностью без применения ВРТ. Кроме того, авторами было отмечено, что такие факторы, как возраст, образ жизни, курение, наличие сопутствующих заболеваний не оказывали существенного влияния на риск

тромботических осложнений [3]. Относительный риск развития тромботических осложнений по триместрам для одноплодной и многоплодной беременности составил в первом триместре 5,9 (95% ДИ 2,7-13,0) и 8,0 (95% ДИ 2,5-25,5), во втором триместре – 2,4 (95% ДИ 0,9-6,6) и 5,7 (95% ДИ 1,8-18,1), третьем триместре – 2,3 (95% ДИ 1,4-3,8) и 2,9 (95% ДИ 1,1-7,9), соответственно [96]. В нескольких работах оценивалась частота тромботических осложнений, ассоциированных с ЭКО. Частота тромбозов сравнивалась с контрольной группой женщин, у которой беременность наступила спонтанно [3, 91, 127, 137]. Публикации по этим исследованиям были проанализированы с количественной оценкой их результатов. Отношение шансов тромботических осложнений при беременности, индуцированной ЭКО, согласно полученным данным, составило 2,18 [95% ДИ 1,63-2,91]. Результаты проведенного анализа графически представлены на рисунке 1 (визуализация производилась в среде <https://metaanalysisonline.com>).

Момот А.П. и Молчанова И.В. (2017 г.) изучали особенности теста генерации тромбина (ТГТ) у пациенток в программах ЭКО [19]. Изменения в показателях, наблюдаемые при гормональной стимуляции, были расценены как ответ на гормональную нагрузку и развитие синдрома гиперстимуляции яичников. Исследователи оценили тест как важный инструмент для прогнозирования риска тромбоза [3].



Примечание: Study – клинические исследования, включенные в анализ; logOR – log odds ratio, логарифм отношения шансов; SE – standard error, стандартная ошибка; Weight – вес, влияние исследования на общий результат; Odds Ratio – отношение шансов; CI – confidence interval, доверительный интервал.

Рисунок 1 – Форест-диаграмма анализа данных по тромботическим осложнениям после ЭКО

Особый интерес исследователи проявляют к изменению фибринолитической активности крови. Нарушение фибринолиза часто выявляется у пациенток с привычным невынашиванием, антифосфолипидным синдромом, тромбозом глубоких вен нижних конечностей и на фоне приема оральных контрацептивов. Нарушения в системе фибринолиза рассматриваются как особая группа патологии гемостаза, патогенетически связанная с развитием тромботических осложнений. При оценке фибринолитической активности у пациенток в программе ЭКО, как правило, выявляется снижение фибринолитических реакций в связи с уменьшением активности тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАФИ), активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1).

Активация генерации тромбина, наблюдаемая после начала контролируемой стимуляции яичников в программах ЭКО, напрямую зависит от уровня эстрогенов, возрастающих в крови [17]. Выявлена также прямая зависимость степени гиперэстрогемии от количества вынашиваемых плодов (таблица 2) [3, 81].

Таблица 2 – Уровни эстрогена в сыворотке крови матери при разном количестве плодов [81]

| Количество плодов | Количество наблюдений | Уровень E <sub>2</sub> матери, пкмоль/л |
|-------------------|-----------------------|---|
| 1                 | 82                    | 7240,09 ± 465,48                        |
| 2                 | 45                    | 10322,79 ± 701,32                       |
| 3                 | 58                    | 18883,01 ± 8321,94                      |
| 4                 | 10                    | 31794,10 ± 6413,26                      |

Изучение изменений функциональной активности системы гемостаза, наблюдаемых при и после гормональной стимуляции в программах ЭКО и последующем наступлении беременности, особенно в свежем цикле и при многоплодной беременности, представляет практический интерес и новую актуальную тему, требующую проведения специальных исследований. Многоплодная гестация, наступившая в условиях гормональной стимуляции, зачастую у пациенток старшего репродуктивного возраста, в особенности при

наличии соматической патологии и отягощенного акушерского анамнеза, сопряжена с высоким риском срыва механизмов гестационной адаптации системы гемостаза. Обзор немногочисленных опубликованных исследований подтверждает присутствие существенных изменений в системе, контролирующей гемостаз при многоплодной беременности после ЭКО, что эти изменения сопровождаются повышенным риском развития тромботических осложнений [3].

Проанализированные данные свидетельствуют о высоком риске развития тромбозов, связанных с ЭКО, как во время беременности, так и после родоразрешения в течение 12 недель. По данным мета-анализа, отношение шансов тромботических осложнений у беременных составило 2,18 (95% ДИ 1,63-2,91) [3]. Усиливать риск нарушений гемостаза, тромбозов и тромбоэмболий у пациенток, планирующих беременность с помощью ВРТ, могут присутствующая у женщины генетически обусловленная и приобретенная тромбофилия. Предположительно, риск развития тромботических осложнений при беременности, могут отражать изменения, возникающие в системе фибринолиза и оси vWF/ADAMTS-13 [3, 28, 154].

Развитие и прогрессирование многоплодной беременности ассоциировано с большей частотой тромботических и акушерских осложнений, в сравнении с одноплодной беременностью. Однако, литературные данные, сравнивающие течение одноплодной и многоплодной беременности содержат, главным образом, данные о многоплодных беременностях, не связанных с применением ВРТ. Для оценки рисков осложнений, ассоциированных с многоплодной беременностью после ЭКО, требуются дополнительные когортные исследования [3].

Изучение изменений в оси vWF/ADAMTS-13 в период гестации и у пациенток с осложненным течением беременности позволяет глубже понять механизмы тромбообразования при беременности и нарушений на уровне маточно-плацентарного барьера. Повышение уровня vWF, отражающего состояние повреждения эндотелия (эндотелиопатию), приводит к активации гемостаза, повышению риска тромбозов [155], и создает условия для развития нарушений на уровне плацентарной площадке, ассоциированных с развитием гестационных

осложнений. Накоплению крупных мультимеров vWF может быть способствовать относительная недостаточность ADAMTS-13, играющей ключевую роль в регулировании гемостатической активности vWF [87].

Программы вспомогательных репродуктивных технологий включают гормональную стимуляцию созревания фолликулов и их овуляции, которые сопровождаются высокой гормональной нагрузкой на организм со значительным повышением уровня эстрадиола в крови, который медирует изменения функциональной активности системы гемостаза. В условиях гиперэстрогении и стимулированной эстрогенами синтеза в печени прокоагулянтных факторов (фактора фон Виллебранда, фибриногена, V, VIII факторов), при одновременном снижении уровней антикоагулянтов (протеина С, протеина S и антитромбина), уже на ранних этапах гестации возникает гиперкоагуляционное состояние [66, 111]. Уровень прокоагулянтной активности многократно возрастает, что подтверждается повышенными уровнями маркеров тромбофилии (D-димера) и снижением активности антикоагулянтных механизмов [3, 99].

Как уже отмечалось выше, беременность двойней сама по себе представляет фактор риска развития тромботических и акушерских осложнений из-за более выраженных изменений в системе гемостаза по сравнению с беременностью одним плодом [69, 118]. При многоплодной беременности, наступившей после ЭКО, изменения в системе гемостаза могут быть более выраженными. В том числе и в системе vWF и ADAMTS-13. Расширение зоны плацентации и увеличение массы плаценты (гиперплацентоз) приводят к повышенной стимуляции высвобождения vWF из телец Вейбеля–Паладе, что требует большего количества ADAMTS-13 для нейтрализации избыточно выделяемого фактора Виллебранда [119]. В условиях повышенного высвобождения фактора фон Виллебранда расходование ADAMTS-13 может приводить к его относительной недостаточности, что ассоциировано с риском тромбозов, в том числе в микрососудах плаценты с последующей недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения [3].

Вышеизложенное подчеркивает стратегическую важность понимания особенностей гестационной адаптации системы гемостаза при многоплодной

беременности в программах ЭКО и определяния маркеров для мониторинга и оценки риска гестационных и тромботических осложнений. Вероятно, в роли таких маркеров могут быть использованы vWF и ADAMTS-13, которые, отражают состояния эндотелия [36]. По мнению ряда исследователей, раннее выявление изменений в системе vWF/ADAMTS-13 позволяет своевременно планировать профилактические мероприятия и проводить терапию, снижающую риск осложнений [3].

Исследований, посвященных оценке уровней vWF и ADAMTS-13 в динамике при многоплодной беременности и при беременности после ЭКО крайне мало, что определило актуальность проведенной работы [3].

### **Заключение**

Многоплодной беременности, наступившей после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий, свойственны значительные изменения в системе гемостаза, обусловленные гормональной стимуляцией овуляции. Использование гормональных препаратов в программе ЭКО через повышение уровней эстрогенов, усиливает коагуляционный потенциал крови, что обусловлено увеличением синтеза прокоагулянтных факторов (фибриноген, фактор фон Виллебранда, факторы V, VIII и др.) и снижением активности естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С и протеина S). Возникающая гиперкоагуляция повышает риск тромботических осложнений [3].

В патогенезе тромботических осложнений при многоплодной беременности после ЭКО, включая субклинические микротромбозы на уровне маточно-плацентарного кровотока, важную роль могут играть нарушения в оси ADAMTS-13/vWF. При повышении vWF и развивающейся вторичной относительной недостаточности ADAMTS-13, могут накапливаться ультра-крупные мультимеры vWF, что патогенетически способствует микротромбообразованию и нарушению микроциркуляции. Такие изменения микроциркуляции на уровне маточно-плацентарного кровотока могут приводить к серьезным последствиям, клинически проявляющимися осложнениями гестационного процесса: развитием

преэклампсии, а так же венозной тромбоэмболии и тромботической тромбоцитопенической пурпуры [3].

Учитывая повышенный риск тромботических, а также гестационных осложнений, при ведении многоплодной гестации после ВРТ, оправдан гемостазиологический контроль показателей гемостаза и их мониторинг. Оценка уровня и активности vWF и ADAMTS-13 и раннее выявление их изменений, вероятно, может служить прогностическим тестом оценки тромботического риска, а также риска плацента-опосредованных осложнений беременности.

Оценка риска осложненного течения беременности позволяет провести персонифицированный подход к профилактике, а так же лечению осложнений, в том числе с применением антикоагулянтной терапии. Применение антикоагулянтов (низкомолекулярного гепарина), как многократно показано, при тромбофилических состояниях позволяет снизить риски для матери и плода и улучшить исходы беременности. Однако в отношении пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО для разработки протоколов ведения, необходимы дальнейшие исследования. Такие исследования могут включать в себя изучение динамики показателей гемостаза при неосложненной и осложненной многоплодной беременности после ЭКО и оценку эффективности применения профилактических и терапевтических вмешательств. Ключевым фактором обеспечения максимальной эффективности процедур ЭКО, их безопасности и благополучия женщин, прошедших через ВРТ, является тесное сотрудничество акушеров-гинекологов с гематологами и другими специалистами по репродуктивной медицине. Это подчеркивает значимость персонифицированного и мультидисциплинарного подхода в лечении бесплодия в современных реалиях [3].

Понимание особенностей функционирования системы гемостаза при многоплодной беременности после ЭКО и своевременное принятие мер по коррекции выявленных нарушений являются важными шагами в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, что определило актуальность проведенного исследования [3].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая структура исследования

Диссертационная работа выполнена в период с 2023 по 2024 год на клинических базах 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). Проведение исследования было одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 02-24 от 29.01.2024). При выполнении исследования соблюдались этические нормы требования, регламентирующие проведение научных исследований на биологических материалах, полученных от людей (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, Форталеза, Бразилия, 2013).

Исследование соответствует требованиям Федерального Закона Российской Федерации от 27.07.2006 года № 152-ФЗ (с изменениями на 29.07.2017) «О персональных данных» и Федеральным Законом Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Подготовка пациенток к ЭКО, ведение многоплодной и одноплодной беременности и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений проводилась согласно Российским клиническим рекомендациям «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» от 05.03.2019, «Многоплодная беременность» от 03.09.2024 года, «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоемболия» от 14.02.2022 года, Приказу Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». В соответствии с

законодательством Российской Федерации, в проспективные группы исследования включались только подписавшие добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных процедур пациентки [13].

Сбор материала проводился в ООО «Медицинский женский центр» и Центрах женского здоровья и Перинатальном центре ГБУЗ ДЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова г.Москвы».

Исследование включало следующие этапы [28]:

1. Отбор пациенток с дихориальной диамниотической двойней и одноплодной беременностью, наступивших с помощью ЭКО и спонтанно.

2. Наблюдение беременных с дихориальной диамниотической двойней и одноплодной беременностью, наступивших с помощью ЭКО и спонтанно и выполнение исследований изменений показателей гемостаза в наблюдаемую беременность (проспективное наблюдение).

3. Ретроспективный анализ данных о ведении беременности и родов у пациенток с дихориальной диамниотической двойней и одноплодной беременностью, наступившей с помощью ЭКО и спонтанно (наблюдения с 2018 года по 2024 год).

4. Отбор пациенток в группы с неосложненным течением беременности одноплодной и многоплодной (дихориальная диамниотическая двойня), наступивших спонтанно и с помощью технологий ВРТ (ЭКО) и сравнительный анализ:

А) показателей 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);

Б) изменений фактора фон Виллебранда, и ADAMTS-13.

5. Оценка частоты и спектра антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных после ЭКО с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом (ретроспективная группа) и у беременных с

осложненным течением беременности после ЭКО (проспективное и ретроспективное наблюдение).

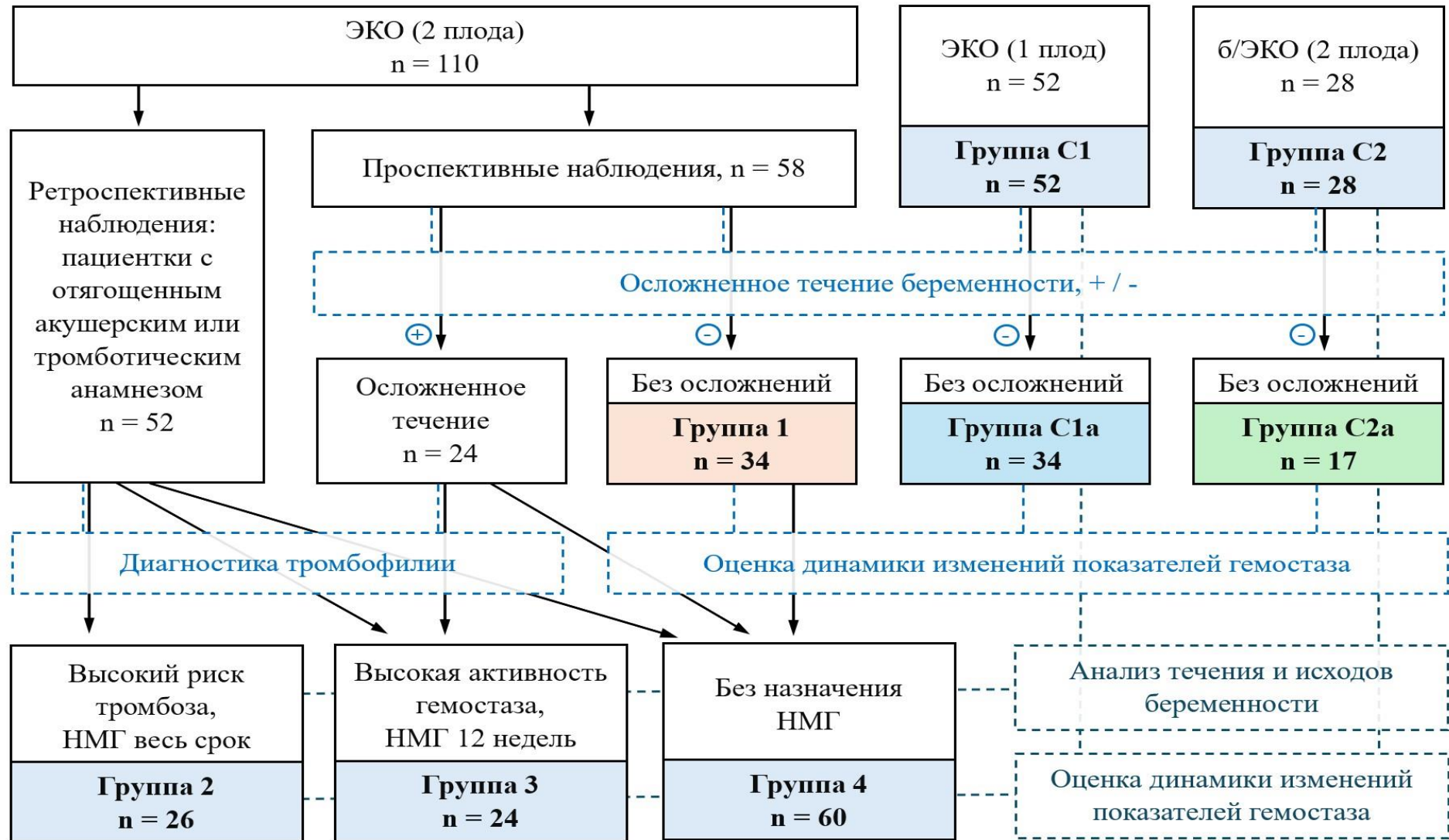
6. Сравнительная оценка осложнений и исходов беременности у беременных дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, получавших антикоагулянтную терапию в течение всей беременности, до 12 недель гестации и не получавших антикоагулянтную терапию.

7. Сравнительная оценка изменений в оси фактор фон Виллебранда – металлопротеиназа ADAMTS-13 при осложненном и неосложненном течении беременности у пациенток с дихориальной диамниотической двойней и одноплодной беременностью после ЭКО.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Всего в исследование было включено 190 пациенток: 110 с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, 52 – с одноплодной беременностью после ЭКО и 28 – с дихориальной диамниотической двойней, наступившей спонтанно. 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 анамнеза и неосложненным течением беременности, которая завершилась живорождением (n=34). В эту группу не включались беременные с осложнениями, связанными с гормональной стимуляцией (синдром гиперстимуляции яичников и состояния, требующие коррекции с применением антикоагулянтной терапии) [10].



Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Рисунок 2 – Дизайн исследования

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 свежем цикле, у которых проведение гормональной стимуляции осложнилось развитием синдрома гиперстимуляции яичников и/или сопровождалось чрезмерной активацией системы гемостаза по данным гемостазиограммы, что стало показанием к назначению антикоагулянтных препаратов. Пациентки этой группы получали антикоагулянтные препараты в течение 12 нед. гестации (n=24).

В **Группу 4** вошли пациентки, которым антикоагулянтная терапия не проводилась (n=60).

Пациентки одноплодной беременностью после ЭКО составили группу сравнения 1 (Группа С1, n=52). Критериями включения пациенток в эту группу было отсутствие осложнений гормональной стимуляции и состояний, требующих проведения антикоагулянтной терапии. Из этой группы была выделена подгруппа пациенток с неосложненным течением беременности (**Группа С1а, n=34**)

Группа сравнения 2 – пациентки с беременностью двойней (дихориальной диамниотической), наступившей спонтанно (Группа С2, n=28). В этой группе была выделена подгруппа беременных с неосложненным течением беременности (**Группа С2а, n=17**).

Критериями включения в исследование ретроспективных данных по пациенткам с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО и отягощенным акушерским анамнезом было проведение полного гемостазиологического исследования в динамике (в I, II и III триместрах гестации), обследования на АФА

и генетическую тромбофилию в лаборатории гемостаза «Медицинского женского центра» г. Москвы или Перинатального центра ГБУ «Городской клинической больницы №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗ Москвы» и применение антикоагулянтной терапии во время беременности в соответствии клиническими рекомендациями РФ.

Критериями включения в группу пациенток с отягощенным акушерским анамнезом служили указания на наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности, преэклампсии, задержки роста плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, а также неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения.

Проспективно наблюдаемые пациентки, удовлетворяющие критериям включения в одну из групп исследования, были ознакомлены с целью исследования и его дизайном, получили ответы на все вопросы по исследованию. Пациентки, согласные с условиями исследования, подписали письменное согласие на участие.

В исследование не включались пациентки с двойней и монохориальным типом плацентации и беременности более чем двумя плодами, беременности после ЭКО с использованием донорских ооцитов и программы «Суррогатное материнство».

Из исследования исключались пациентки с эпизодами вирусной и/или бактериальной инфекции во время беременности; самопроизвольного прерывания беременности; с противопоказаниями к применению НМГ (в группах риска тромботических осложнений); родоразрешенные в других лечебных учреждениях; при отказе от участия в исследовании.

## **2.2. Методы исследования**

При работе с историями беременности и родов и при беседе с пациентками проспективных групп оценивались жалобы и анамнез: жизни, соматический,

тромботический, акушерско-гинекологический и семейный. Анализировались результаты общеклинических, биохимических, гемостазиологических и инструментальных исследований, проводимых пациенткам в период подготовки к беременности, при наблюдении гестации и получаемая терапия.

Показатели гемостаза оценивались в динамике: в I, II и III триместрах, у всех проспективно наблюдаемых пациенток. Для проведения исследования производился забор венозной крови из локтевой вены в вакуумные пробирки с раствором натрия цитрата (3,2%). У пациенток, наблюдаемых с этапа подготовки к беременности с помощью ЭКО, процедура проводилась дополнительно до начала программы ВРТ и на этапе стимуляции овуляции. Перед проведением гемостазиологических тестов кровь центрифугировалась: со скоростью 1000 оборотов в минуту в течение 5 минут для получения плазмы, богатой тромбоцитами и 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут для получения бестромбоцитарной плазмы. Полученная после центрифугирования плазма помещалась в чистый сухой эппендорф и замораживалась; хранилась до выполнения исследований при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Срочные тесты выполнялись в течение 2 часов после взятия крови [22].

Забор крови для исследования проводился в 6-8 недель беременности в I триместре, 18-22 недель во II триместре и 30-34 недели в III триместре.

Особенности адаптационных изменений гемостаза при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения оценивались с помощью общеоценочных тестов, оценки антикоагулянтного звена, агрегации тромбоцитов и уровня D-димера.

Общеоценочные тесты включали определение:

- 1). **фибриногена**;
- 2). **АЧТВ** (активированное частичное тромбопластиновое время);
- 3). **ПВ** (протромбиновое время);
- 4). **ТВ** (тромбиновое время).

Антикоагулянтное звено оценивалось по уровню:

- 1). **антитромбина (АТ III)**;

- 2). *протеина С*;
- 3). *протеина S*;
- 4). *функции протеина С*.

Для определения уровня фибриногена, АЧТВ, ПВ, ТВ, антитромбина, протеина С и протеина S использовались приборы CoaDATA 4004 (2010 г., Германия) и Severon alpha (2014 г., Австрия); хромогенный метод. Низкие уровни протеина S подтверждались через 2 месяца после родов, так как показатель может снижаться при гестационном процессе [22]. Функция протеина С оценивалась на коагулометре «CS-2000i» («Sysmex», Япония) коагуляционным тестом Протеин С Global (test ProC Global, Siemens).

*Агрегационная активность тромбоцитов* определялась на приборе АРАСТ 4004 (Labitec, Германия) с использованием в качестве индукторов агрегации растворов АДФ (аденозин-5-дифосфата), коллагена и ристомицина.

Уровень *D-димера* определялся на приборе Severon alpha 2014 (Австрия) и помощью латекс-теста Dimertest (Agen, Australia).

Исследование изменений в оси фактор фон Виллебранда –металлопротеиназа ADAMTS-13; антиген фактора фон Виллебранда, активность и антиген металлопротеиназы ADAMTS-13 (количественно) определялись с помощью иммуноферментного анализа ИФА TECHNOZYM® (набор Technoclone, Austria). Референсные значения для здоровых людей **vWF:Ag** 0,5–1,5 Ед/мл (50–150 %), **ADAMTS-13:Ac** 0,4–1,3 Ед/мл, **ADAMTS-13:Ag** 0,41–1,41 Ед/мл [7].

У пациенток с отягощенным акушерским и/или тромботическим анамнезом и у беременных с осложненным течением беременности после ЭКО проводились тесты на выявление антифосфолипидных антител и генетических тромбофилий.

Определяемые антифосфолипидные антитела:

- 1). волчаночный антикоагулянт (ВА);
- 2). антитела к кардиолипину (АКл), IgG, IgM;
- 3). антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $\beta$ 2-GP I), IgG, IgM;
- 4). антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgG, IgM;
- 5). антитела к аннексину V, IgG, IgM [22].

Титры АФА оценивались методом ИФА ELISA на аппарате «Anthos» (Англия). Высоким и средним уровням соответствовали титры антител, превышающие 99 перцентиль [22].

Выявление ВА проводилось трехэтапно, с применением скрининговых и подтверждающих тестов. Скрининговые фосфолипид-зависимые тесты включали определение АЧТВ и время яда гадюки Рассела на приборе CoaDATA 4004 (Германия, 2010 г.). Проба оценивалась как отрицательная, если фосфолипид-зависимые тесты были в пределах нормы. При удлинении тестов проводилась коррекционная проба (с нормальной плазмой в соотношении 1:1; 1:4 и 4:1) [22]. В случаях, если в коррекционной пробе фосфолипид-зависимые тесты оставались удлинёнными, положительный тест подтверждался с лизатами тромбоцитов и гексагональным фосфолипидом на приборе CoaDATA 4004 (Германия, 2010 г.) что циркулирующие ингибиторы направлены против фосфолипидов: АЧТВ укорачивалось до нормы. При удлинении АЧТВ исключались другие причины нарушения свертываемости крови, такие как дефициты факторов свертывания [16].

Генетическая тромбофилия: мутации гена V фактора свертывания крови (*FV Leiden*) и гена *протромбина G20210A* выявлялась однократно, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [16].

При оценке риска тромботических осложнений и при контроле проводимой противотромботической терапии исследование системы гемостаза включало также тромбоэластографию, контроль количества тромбоцитов, уровень D-димера и анти-Ха активности.

**Тромбоэластография** проводилась на приборе тромбоэластограф «Hellige» (Германия) с оценкой показателей r+k (хронометрический показатель, r – время реакции, k – время коагуляции), ИТП (индекс тромбодинамического потенциала), ma (максимальная амплитуда) [22].

**Уровень анти-Ха** активности оценивался на приборе CoaDATA 4004 (Labites, Германия) [21].

**Количество тромбоцитов** в периферической крови определялось с помощью прибора «APACT 4004» [21].

### 2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Все полученные данные: данные анамнеза, результаты обследования, получаемая терапия, течение и исходы беременности, вносились в базу данных (электронные таблицы пакета Microsoft Office Excel 2019). Для представления полученных показателей использовались методы описательной статистики. Количественные признаки представлены в виде среднего значения со стандартным квадратичным отклонением или стандартной ошибкой среднего. Качественные признаки – в виде долей в % от абсолютного числа. Выбор статистики зависел от типа данных, характера распределения в совокупности и соответствия условиям равенства дисперсий. Для сравнения совокупностей по качественным признакам применялись расчет отношения шансов, относительного риска, хи-квадрата, точного двустороннего критерия Фишера и коэффициента корреляции Спирмена. Сила связи оценивалась с помощью коэффициента сопряженности Пирсона. Для статистической обработки данных использовались программное обеспечение пакета Microsoft Office Excel 2019 и компьютерной программы StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  [22].

### **ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

Для оценки особенностей адаптивных изменений гемостаза при многоплодной беременности после ЭКО была сформирована группа пациенток с неосложненным течением дихориальной диамнионической гестации, наступившей после экстракорпорального оплодотворения (Группа 1, n=34). В исследуемую группу не включались пациентки, имеющие экстрагенитальную патологию: нарушения веса (масса тела менее 50 кг или более 100 кг), углеводного обмена, прогрессирующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, злокачественные новообразования, острые респираторные вирусные инфекции, осложнения гормональной стимуляции овуляции (синдром гиперстимуляции яичников), выявленные ранее генетическую тромбофилию и циркуляцию антифосфолипидных антител и применяющие во время беременности антикоагулянтные, нестероидные противовоспалительные препараты и другие лекарственные средства, оказывающие влияние на параметры гемостаза. У пациенток исследуемой группы проводился анализ общеоценочных тестов системы гемостаза, антикоагулянтного звена, агрегационной активности тромбоцитов, D-димера и системы ADAMTS-13/фактор фон Виллебранда.

Результаты сравнивались с показателями у пациенток с неосложненным течением одноплодной беременности после ЭКО (Группа С1а, n=34) и неосложненным течением беременности двойней (дихориальной диамниотической), наступившей спонтанно (Группа С2а, n=17) [28]. Критерии невключения были те же.

Все пациентки наблюдались в течение беременности и в послеродовом периоде в ООО «Медицинский женский центр» и Перинатальном центре ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ (г. Москва). Забор крови для анализа проводился в I, II и III триместрах, в 6–8 нед., 18–22 нед. и 30–34 нед. беременности соответственно во время явок для проведения обследований.

### 3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Пациентки исследуемой группы и в группах сравнения были от 26 до 43 лет; средний возраст беременных составил  $34,6 \pm 3,03$  лет в основной исследуемой группе,  $33,4 \pm 2,67$  лет в группе сравнения 1 и  $34,5 \pm 1,73$  лет в группе сравнения 2. Различия по возрасту и гестационному возрасту при обследовании были незначимы (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика пациенток (M  $\pm$  SD)

| Показатель  | Группа 1,<br>n=34 | Группа С1а,<br>n=34 | Группа С2а,<br>n=17 | p1     | p2    |
|---|-------------------|---------------------|---------------------|--------|-------|
| Возраст, лет  | $34,6 \pm 3,03$   | $33,4 \pm 3,67$     | $32,5 \pm 4,72$     | 0,745  | 0,634 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | $22,8 \pm 2,7$    | $23,4 \pm 2,5$      | $22,3 \pm 3,4$      | 0,297  | 0,563 |
| Гестационный срок родов, недель   | $36,9 \pm 1,43$   | $38,3 \pm 1,2$      | $37,1 \pm 1,62$     | <0,05* | 0,097 |
| <b>Срок беременности на момент обследования</b>   |                   |                     |                     |        |       |
| I триместр, недель  | $7,2 \pm 1,78$    | $7,1 \pm 1,59$      | $7,4 \pm 1,91$      | 0,109  | 0,276 |
| II триместр, недель   | $20,4 \pm 3,6$    | $19,8 \pm 2,71$     | $20,6 \pm 3,75$     | 0,165  | 0,164 |
| III триместр, недель  | $32,4 \pm 1,83$   | $34,1 \pm 1,83$     | $33,6 \pm 2,94$     | 0,385  | 0,223 |
| Примечание: SD – стандартное отклонение (Standard Deviation); ИМТ – индекс массы тела; p1 – значимость различий между группой 1 и группой С1а; p2 – значимость различий между группой 1 и группой С2а; * - статистически значимые различия между группами (p<0,05). |                   |                     |                     |        |       |

Демографические характеристики в группах были схожими. Среди причин бесплодия в группах 1 и С1а преобладал трубный фактор (87,3%). Для индукции суперовуляции в этих группах использовались стандартные протоколы (классический длинный протокол, протокол с антагонистами), выбор которого зависел от возраста и овариального резерва пациентки, риска развития СГЯ, особенностей предыдущих циклов овариальной стимуляции, т.е. определялся индивидуально. У 42 (61,7%) женщин беременность наступила в цикле стимуляции. В 26 (38,2%) случаях проводился криоперенос. Наступление беременности диагностировали на 21-е сутки после переноса эмбриона с помощью ультразвукового исследования.

Все беременности в исследуемой группе и группах сравнения завершились живорождением. Средний срок родоразрешения в группе 1 составил  $36,9 \pm 1,43$  нед., в группах сравнения –  $38,3 \pm 1,2$  нед. и  $37,1 \pm 1,62$  нед. соответственно. Оперативным (кесарево сечение) было родоразрешение у 57 (67,0%) беременных, из них в плановом порядке у 43 (75,3%). Кровопотеря в родах не превышала физиологическую норму.

### 3.2. Исследование общеоценочных тестов гемостаза

Общая закономерность изменений показателей системы гемостаза по мере прогрессирования беременности отражалась на динамике общеоценочных тестов. Уровень фибриногена рос, показатели во всех трех группах демонстрировали тенденцию к увеличению значений от I триместра ко II и от II триместра к III. У 21 (61,8%) пациенток с дихориальной диамнионической двойней после ЭКО значения показателя уже в I триместре превысили референсный диапазон (были выше 4 г/л) и показатель в группах сравнения. Среднее значение фибриногена в I триместре составило  $4,3 \pm 0,08$  г/л в группе 1, в группах сравнения  $4,0 \pm 0,11$  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 ( $p_1 < 0,001$ ), и в группе сравнения 2 ( $p_2 < 0,001$ ) (таблица 4). Медиана уровня фибриногена у пациенток с беременностью двойней после ЭКО составила 4,2 (95% ДИ 4,1–4,5) г/л в I триместре, 5,3 (95% ДИ 4,8–5,3) г/л во II триместре и 6,4 (95% ДИ 5,8–6,4) г/л в третьем триместре. Показатель увеличился на 26% ко II триместру и еще на 20,7% к III триместру. Повышение фибриногена по среднему показателю составило 18-19% в каждом триместре.

При беременности двойней в группе сравнения медиана фибриногена в I триместре была 3,7 (95% ДИ 3,5–4,2) г/л, во II триместре 4,3 (95% ДИ 4,1–4,8) г/л, в III триместре 4,6 (4,3–5,2) г/л, показатель не выходил за границы допустимой

нормы (возможно физиологическое повышение уровня фибриногена во втором и третьем триместрах до 5,6 г/л). Прирост показателя составил 16,2% во II триместре и 6,9% в III триместре (рисунок 3).

В группе с одноплодной индуцированной беременностью фибриноген превысил норму показателя в I триместре у 16 (47,0%) (медиана 4,0 (95% ДИ 3,8–4,2) г/л). Повышение во II триместре составило 12,5%, в III – 8,9%.

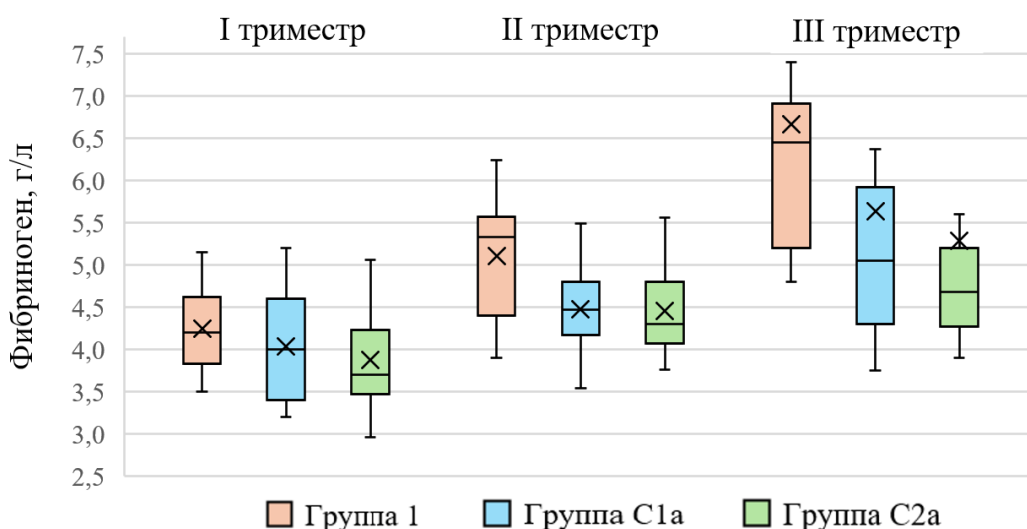


Рисунок 3 – Изменение уровня фибриногена в исследуемых группах по триместрам

АЧТВ, ПВ и ТВ по мере прогрессирования беременности снижались (рисунки 4, 5, 6), АЧТВ – в пределах референсного диапазона в группах сравнения, более выражено в группе 1. Средние значения АЧТВ в I триместре при многоплодной беременности после ЭКО составили  $27,9 \pm 0,38$  секунд, во II триместре –  $26,1 \pm 0,38$  секунд и в III триместре –  $25,4 \pm 0,27$  секунд. У пациенток с многоплодной беременностью в группе сравнения:  $29,2 \pm 0,38$  секунд,  $27,5 \pm 0,35$  секунд и  $27,2 \pm 0,33$  секунд по триместрам соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения с одноплодной беременностью после ЭКО:  $29,9 \pm 0,46$  секунд,  $28,1 \pm 0,31$  секунд и  $28,2 \pm 0,36$  секунд по триместрам соответственно ( $p < 0,05$ ).

Медиана АЧТВ у пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО составила 27,3 (95% ДИ 26,5–28,1) секунд, 25,4 (95% ДИ 23,8–28,3) секунд и 24,9 (95% ДИ 24,8–25,9) сек по триместрам.

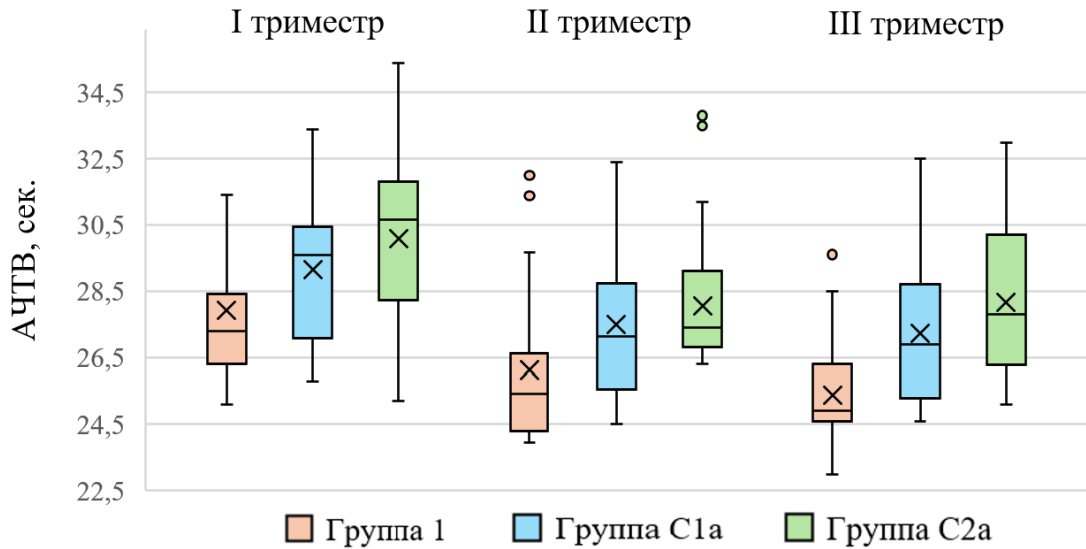


Рисунок 4 – Изменение уровня АЧТВ в исследуемых группах по триместрам

В группах сравнения: 29,6 (95% ДИ 28,4–29,9) секунд, 27,1 (95% ДИ 25,4–29,6) секунд, 26,9 (95% ДИ 25,2–29,1) сек и 30,7 (95% ДИ 27,2–32,6) секунд, 27,4 (95% ДИ 26,8–28,3) секунд, 27,8 (95% ДИ 27,4–28,9) секунд по группам и триместрам соответственно (таблица 4).

Общим для всех групп было более выраженное снижение АЧТВ ко второму триместру и замедление темпа падения к третьему триместру. Наименьшими значения показателя были в группе беременных двойней после ЭКО ( $p < 0,05$ ). Аналогичной была динамика ТВ, значимых различий медианы АЧТВ и ТВ в III триместре в сравнении со II триместром в исследуемой группе и группах не было ( $p > 0,05$ ). Снижение ПВ и ТВ было пределах 10% в конечных точках. ТВ во II триместре было ниже нормативных значений у 47% беременных двойней после ЭКО [13].

Значения протромбинового времени при беременности двойней после ЭКО показали более выраженную тенденцию к снижению [13], среднее значение показателя в основной группе превысило медиану, составило  $10,5 \pm 0,15$  в I триместре; в группе C1a –  $11,2 \pm 0,10$  секунд; в группе C2a –  $11,3 \pm 0,12$  секунд.

Далее по триместрам:  $9,6 \pm 0,12$  сек,  $10,9 \pm 0,10$  сек,  $11,2 \pm 0,13$  сек и  $9,2 \pm 0,12$  сек;  $10,5 \pm 0,07$  сек,  $10,6 \pm 0,12$  секунд по группам соответственно.

Таблица 4 – Показатели общеоценочных тестов гемостаза у пациенток с многоплодной дихориальной диамниотической беременностью после ЭКО и в группах сравнения

| Триместр       | Показатель             | Группа 1,<br>n=34 | Группа С1а,<br>n=34 | Группа С2,<br>n=17 | p1       | p2       |
|----------------|------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|----------|----------|
| I триместр     | <b>Фибриноген, г/л</b> |                   |                     |                    |          |          |
|                | М ± MSE                | 4,3 ± 0,08        | 4,0 ± 0,11          | 3,9 ± 0,09         | 0,1186   | 0,0033   |
|                | Me                     | 4,2               | 4,0                 | 3,7                |          |          |
|                | [95% ДИ]               | [4,1–4,5]         | [3,8–4,2]           | [3,7–4,1]          |          |          |
| <b>АЧТВ, с</b> |                        |                   |                     |                    |          |          |
| М ± MSE        | 27,9 ± 0,38            | 29,2 ± 0,38       | 29,9 ± 0,46         | 0,0261             | 0,0002   |          |
| Me             | 27,3                   | 29,6              | 30,7                |                    |          |          |
| [95% ДИ]       | [26,5–28,1]            | [28,4–29,9]       | [27,2–32,6]         |                    |          |          |
| <b>ПВ, с</b>   |                        |                   |                     |                    |          |          |
| М ± MSE        | 10,5 ± 0,15            | 11,2 ± 0,10       | 11,3 ± 0,12         | 0,0008             | 0,0002   |          |
| Me             | 10,2                   | 11,2              | 11,3                |                    |          |          |
| [95% ДИ]       | [10,1–10,8]            | [10,9–11,4]       | [10,5–12,0]         |                    |          |          |
| <b>ТВ, с</b>   |                        |                   |                     |                    |          |          |
| М ± MSE        | 11,6 ± 0,17            | 13,1 ± 0,13       | 13,1 ± 0,10         | < 0,0001           | < 0,0001 |          |
| Me             | 11,9                   | 13,0              | 13,1                |                    |          |          |
| [95% ДИ]       | [11,2–12,0]            | [12,8–13,4]       | [12,8–13,3]         |                    |          |          |
|                |                        |                   |                     |                    |          |          |
| II триместр    | <b>Фибриноген, г/л</b> |                   |                     |                    |          |          |
|                | М ± MSE                | 5,1 ± 0,12        | 4,5 ± 0,08          | 4,5 ± 0,08         | 0,001    | < 0,0001 |
|                | Me                     | 5,3               | 4,5                 | 4,3                |          |          |
|                | [95% ДИ]               | [4,8–5,3]         | [4,3–4,7]           | [4,3–4,7]          |          |          |
| <b>АЧТВ, с</b> |                        |                   |                     |                    |          |          |
| М ± MSE        | 26,1 ± 0,38            | 27,5 ± 0,35       | 28,1 ± 0,31         | 0,0121             | 0,0002   |          |
| Me             | 25,4                   | 27,1              | 27,4                |                    |          |          |
| [95% ДИ]       | [23,8–28,3]            | [25,4–29,6]       | [26,8–28,3]         |                    |          |          |
|                |                        |                   |                     |                    |          |          |

Продолжение Таблицы 4

|              |   |                                    |                                    |                                    |          |          |
|--------------|---|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|----------|
|              | <b>ПВ, с</b><br>М ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]           | 9,6 ± 0,12<br>9,4<br>[9,3–9,8]     | 10,9 ± 0,10<br>10,8<br>[10,7–11,1] | 11,2 ± 0,13<br>10,8<br>[10,3–12,0] | < 0,0001 | < 0,0001 |
|              | <b>ТВ, с</b><br>М ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]           | 11,0 ± 0,10<br>10,9<br>[10,8–11,2] | 12,6 ± 0,14<br>12,6<br>[12,3–12,9] | 12,7 ± 0,11<br>12,7<br>[12,4–12,9] | < 0,0001 | < 0,0001 |
| III триместр | <b>Фибриноген, г/л</b><br>М ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 6,1 ± 0,15<br>6,4<br>[5,8–6,4]     | 5,0 ± 0,14<br>4,9<br>[4,7–5,3]     | 4,7 ± 0,08<br>4,6<br>[4,5–4,9]     | < 0,0001 | < 0,0001 |
|              | <b>АЧТВ, с</b><br>М ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]         | 25,4 ± 0,27<br>24,9<br>[24,8–25,9] | 27,2 ± 0,33<br>26,9<br>[25,2–29,1] | 28,2 ± 0,36<br>27,8<br>[27,4–28,9] | 0,001    | < 0,0001 |
|              | <b>ПВ, с</b><br>М ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]           | 9,2 ± 0,12<br>9,0<br>[8,4–9,9]     | 10,5 ± 0,07<br>10,5<br>[10,3–10,6] | 10,6 ± 0,12<br>10,4<br>[10,3–10,8] | < 0,0001 | < 0,0001 |
|              | <b>ТВ, с</b><br>М ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]           | 10,9 ± 0,11<br>10,6<br>[10,6–11,1] | 12,5 ± 0,12<br>12,5<br>[12,2–12,7] | 12,8 ± 0,13<br>12,8<br>[12,5–13,1] | < 0,0001 | < 0,0001 |

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; Me – медиана показателя; MSE – среднеквадратичная ошибка; ДИ – доверительный интервал; p1 – значимость различий между группой 1 и группой С1а; p2 – значимость различий между группой 1а и группой С2а.

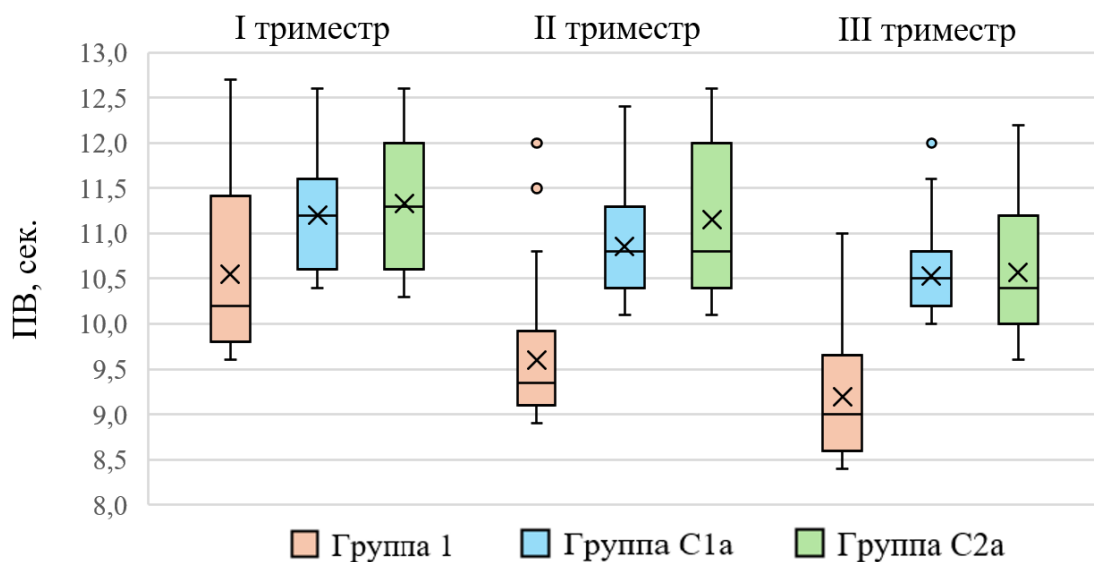


Рисунок 5 – Изменение уровня ПВ в исследуемых группах по триместрам

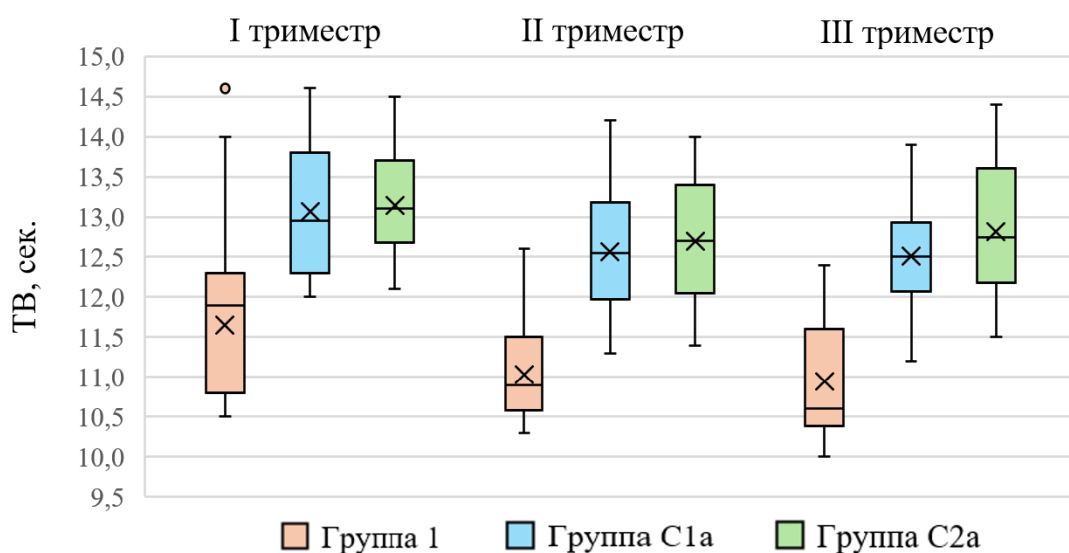


Рисунок 6 – Изменение уровня ТВ в исследуемых группах по триместрам

Протромбиновое время демонстрировало тенденцию к снижению во всех группах, которая сохранялась III триместре, в группах сравнения с незначительным отклонением от нормы показателя, в основной группе у 20 (58,8%) ПВ было ниже нормы уже в первом триместре (таблица 4).

Значения тромбинового и протромбинового времени в основной группе показали широкую вариабельность, особенно в I триместре беременности, в контрольных точках были ниже, чем в группах сравнения ( $p < 0,001$ ).

### 3.3. Исследование антикоагулянтного звена гемостаза

Показатели, характеризующие антикоагулянтное звено системы гемостаза (таблица 5), демонстрировали более низкие уровни антитромбина у беременных двойней после ЭКО, чем в группах сравнения ( $p < 0,05$ ), уже начиная с I триместра беременности. Показатель демонстрировал тенденцию к снижению во II и III триместрах, был  $< 80\%$  у 12 (35,3%) женщин на ранних сроках беременности, 21 (61,7%) во II триместре и 27 (79,4%) в III триместре. Во всех контрольных точках значения достоверно различались с показателями в группах сравнения (рисунок 7). Меньшая вариабельность показателя отмечена в группе с одноплодной беременностью после ЭКО.

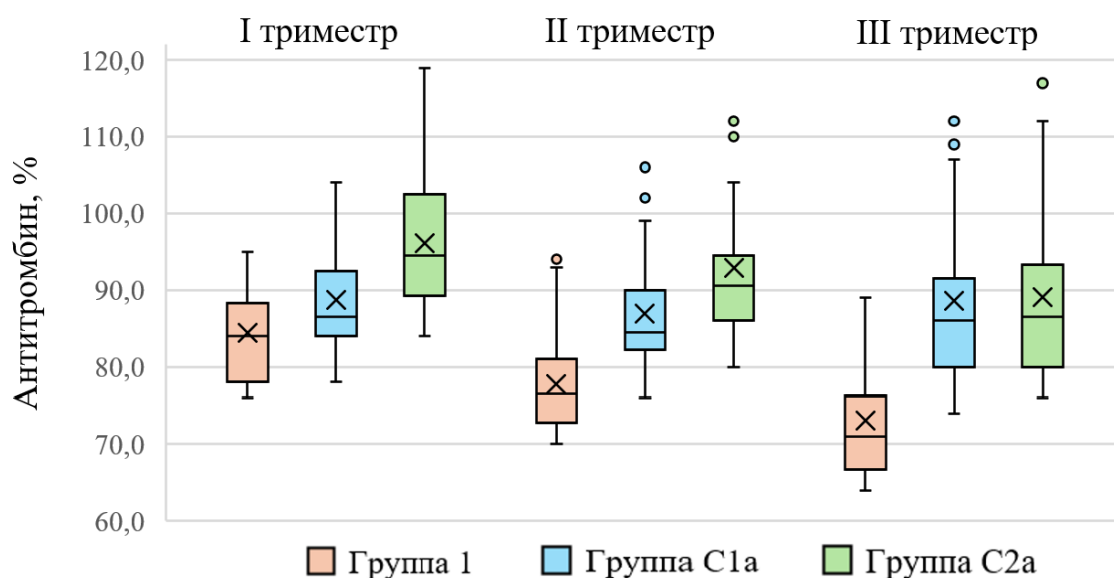


Рисунок 7 – Изменение уровня антитромбина в исследуемых группах по триместрам

Широкий диапазон значений антитромбина и тенденция к снижению на протяжении гестационного периода наблюдались также при многоплодной спонтанно наступившей беременности. Но в этой группе показатель не выходил за границы диапазона нормы в I и II триместрах.

Протеин С был в пределах референсного интервала во всех контрольных точках. Средние значения показателя в I триместре у пациенток основной группы

не отличались от группы с индуцированной одноплодной беременностью ( $p=0,9801$ ), но были ниже, чем у пациенток со спонтанно наступившей двойней ( $p=0,003$ ). Это соотношение сохранялось во II и III триместрах (рисунок 8). При одноплодной индуцированной беременности значения показателя демонстрировали широкий размах с более высокими уровнями у пациенток с беременностью после криопереноса. Во II триместре медиана показателя смещалась вверх и опускалась в III триместре, в то время как средние значения в целом по группе снижались, но статистически незначимо.

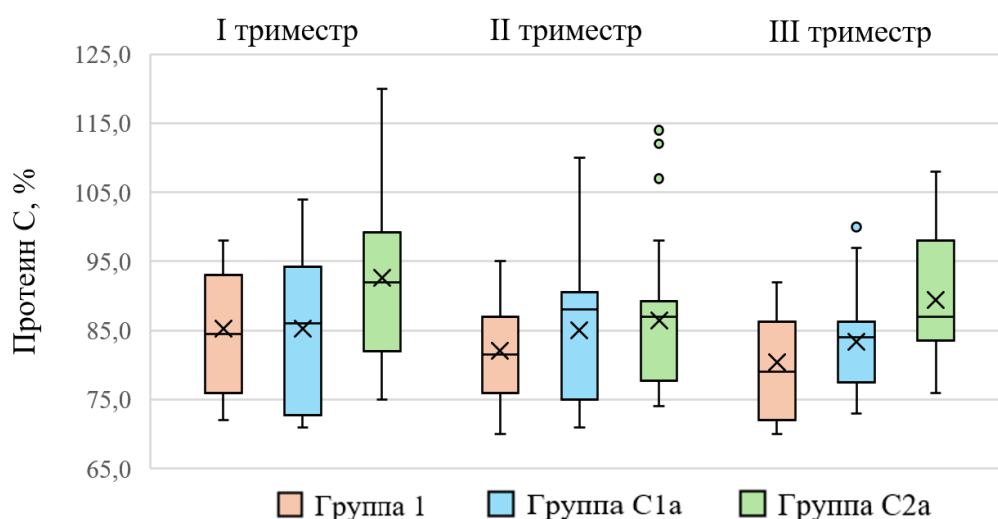


Рисунок 8 – Изменение уровня протеинам С в исследуемых группах по триместрам

В группе сравнения 2 отмечена тенденция к снижению протеина С во II триместре и повышение показателя в пределах нормы в III триместре. Во всех контрольных точках показатель статистически значимо был выше, чем в основной группе. Аналогичная динамика изменения показателя наблюдалась для протеина S (рисунок 9). Здесь обращали на себя меньший разброс данных при индуцированной беременности двойней и выход за границы референса уже в I триместре (у 38,2% женщин).

Во II триместре у части беременных показатель повышался, у других продолжал снижаться, медиана и среднее значение сохранялись на уровне I триместра, в III триместре протеин S снижался.

Таблица 5 – Показатели антикоагулянтного звена гемостаза у пациенток с многоплодной дихориальной диамниотической беременностью после ЭКО и в группах сравнения

| Триместр    | Показатель   | Группа 1,<br>n=34                   | Группа С1а,<br>n=34                 | Группа С2а,<br>n=17                 | p1       | p2       |
|-------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|----------|
| I триместр  | <b>Антитромбин, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]       | 84,5 ± 1,03<br>84<br>[82,3–86,4]    | 88,7 ± 1,34<br>86,5<br>[86,0–91,3]  | 96,1 ± 1,55<br>94,5<br>[93,0–99,2]  | 0,0157   | < 0,0001 |
|             | <b>Протеин С, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]         | 85,2 ± 1,47<br>84,5<br>[82,3–88,1]  | 85,2 ± 1,83<br>86<br>[81,6–88,8]    | 92,6 ± 1,87<br>92<br>[88,9–96,3]    | 0,9801   | 0,0030   |
|             | <b>Протеин S, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]         | 71,5 ± 1,21<br>70<br>[69,1–73,9]    | 72,8 ± 1,20<br>71,5<br>[70,4–75,2]  | 81,4 ± 1,71<br>79,5<br>[78,0–84,7]  | 0,4415   | < 0,0001 |
|             | <b>ProC Global test, НО</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 0,85 ± 0,023<br>0,83<br>[0,81–0,89] | 0,85 ± 0,020<br>0,81<br>[0,80–0,88] | 0,92 ± 0,018<br>0,89<br>[0,88–0,95] | 0,7360   | 0,0183   |
| II триместр | <b>Антитромбин, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]       | 77,8 ± 1,03<br>76,5<br>[74,3–78,7]  | 86,9 ± 1,42<br>84,5<br>[84,1–89,7]  | 92,9 ± 1,65<br>90,5<br>[88,1–97,3]  | < 0,0001 | < 0,0001 |
|             | <b>Протеин С, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]         | 82,1 ± 1,18<br>81,5<br>[79,7–84,4]  | 85,0 ± 1,74<br>88<br>[81,5–88,4]    | 86,5 ± 1,74<br>87<br>[83,0–89,9]    | 0,1721   | 0,0394   |

Продолжение Таблицы 5

|   |  |                                     |                                     |                                     |          |          |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|----------|
|   | <b>Протеин S, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]         | 70,5 ± 1,58<br>69<br>[67,4–73,6]    | 77,5 ± 1,63<br>76<br>[74,3–80,7]    | 77,4 ± 1,67<br>74,5<br>[74,1–80,7]  | 0,0028   | 0,0035   |
|   | <b>ProC Global test, HO</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 0,80 ± 0,015<br>0,78<br>[0,77–0,83] | 0,83 ± 0,014<br>0,82<br>[0,80–0,86] | 0,88 ± 0,014<br>0,86<br>[0,85–0,90] | 0,1343   | 0,0002   |
| III триместр  | <b>Антитромбин, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]       | 73,1 ± 1,25<br>71<br>[70,6–75,6]    | 88,6 ± 1,82<br>86<br>[85,0–92,2]    | 89,0 ± 1,8<br>86,5<br>[85,4–92,5]   | < 0,0001 | < 0,0001 |
|   | <b>Протеин C, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]         | 80,4 ± 1,29<br>79,0<br>[77,8–82,9]  | 83,4 ± 1,19<br>84<br>[81,0–85,7]    | 89,4 ± 1,44<br>87<br>[86,5–92,2]    | 0,0870   | < 0,0001 |
|   | <b>Протеин S, %</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]         | 61,7 ± 1,70<br>58,5<br>[58,3–65,0]  | 69,1 ± 2,18<br>70<br>[64,8–73,4]    | 72,4 ± 1,32<br>72<br>[69,8–75,0]    | 0,0097   | < 0,0001 |
|   | <b>ProC Global test, HO</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 0,76 ± 0,016<br>0,74<br>[0,72–0,79] | 0,80 ± 0,016<br>0,78<br>[0,76–0,83] | 0,84 ± 0,013<br>0,82<br>[0,81–0,87] | 0,0781   | 0,0003   |
| Примечание: Me – медиана показателя; MSE – среднеквадратичная ошибка; ДИ – доверительный интервал; p1 – значимость различий между группой 1a и группой C1a; p2 – значимость различий между группой 1 и группой C2a. |  |                                     |                                     |                                     |          |          |

В группе с одноплодной беременностью после ЭКО протеин S повышался во II триместре и снижался в III, имея более в целом более высокие значения ( $p=0,0028$  и  $p=0,0097$  по триместрам соответственно) [7, 13].

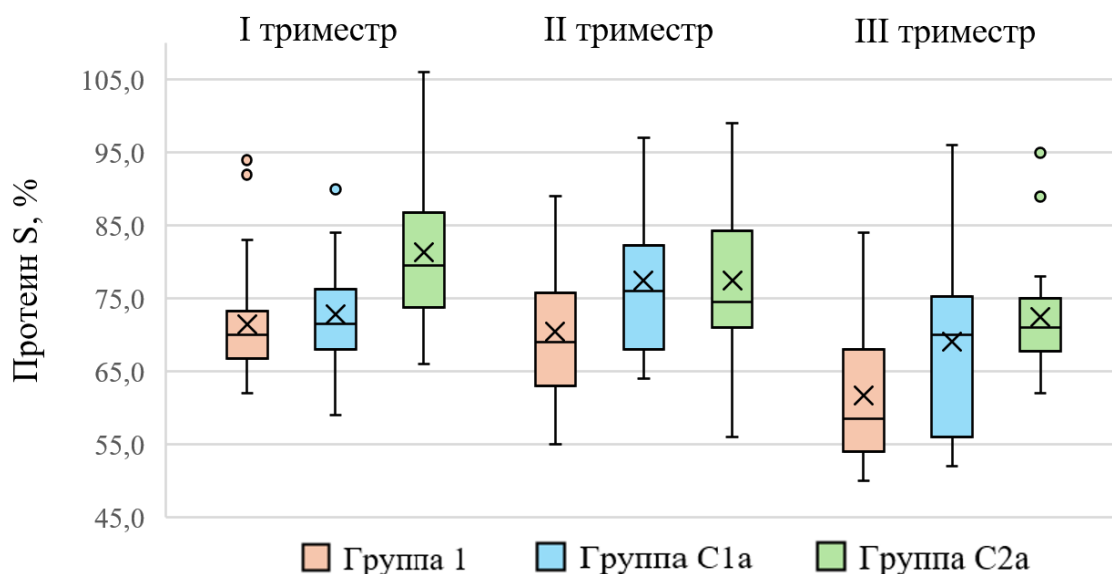


Рисунок 9 – Изменение уровня протеина S в исследуемых группах по триместрам

У пациенток с многоплодной спонтанной беременностью значения протеина S в I и II триместре характеризовались широким разбросом данных и широким Q1Q3 интервалом, среднее значение уменьшалось, но во всех контрольных точках было выше, чем у пациенток с индуцированной беременностью соответствующего срока.

Оценка антикоагулянтного потенциала системы протеина C, позволяющего выявить нарушения в системе протеина C, проводилась с помощью тест-системы Протеин C Global test. В группах с индуцированной беременностью у 2 женщин показатель был  $<70\%$  уже в I триместре. При сравнении групп с индуцированной беременностью (одноплодной и многоплодной) статистически значимых различий показателя в контрольных точках не было ( $p>0,05$ ). В III триместре у 3 (8,8%) пациенток с одноплодной и у 5 (14,7%) с многоплодной беременностью [13] после ЭКО показатель Global test Протеина C, характеризующего резистентность к активированному протеину C (APC-R) был  $<0,65$  (рисунок 10).

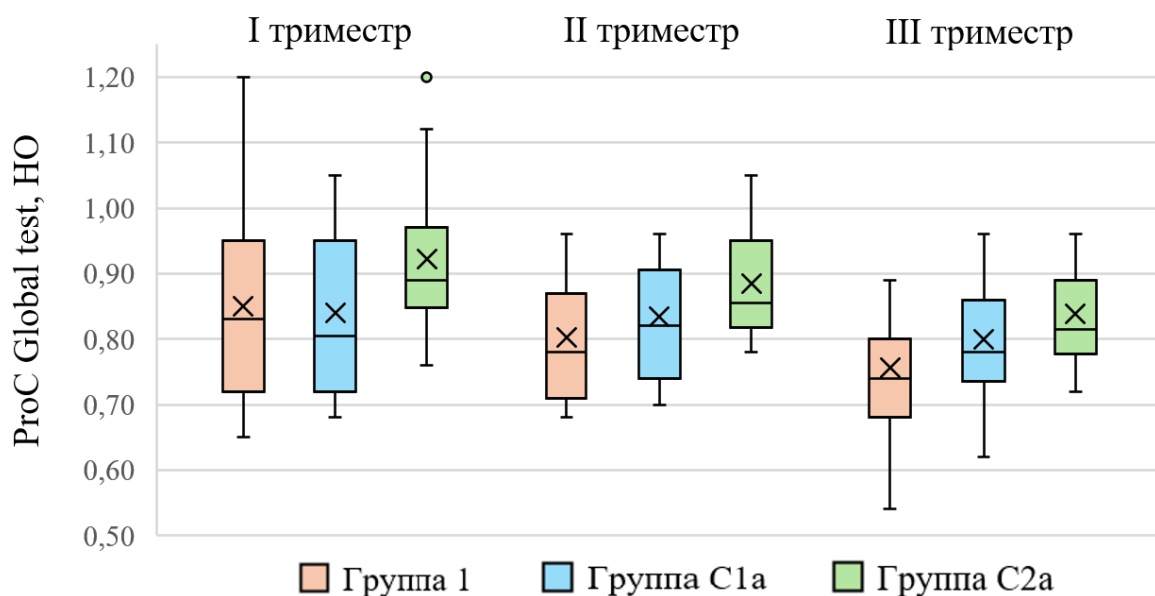


Рисунок 10 – Изменение показателя протеина С Global test в исследуемых группах по триместрам

Динамика снижения показателя (по значениям средней и медианы) прослеживалась в большей степени в группах с многоплодной беременностью. У пациенток с неосложненной многоплодной спонтанной беременностью двойней исследуемый показатель был в пределах референсного интервала. Различия при сравнении с группой 1 были статистически значимые во всех контрольных точках ( $p < 0,05$ ).

### 3.4. Исследование агрегационной активности тромбоцитов

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 (таблица 6).

Агрегационная активность тромбоцитов во II и III триместрах во всех группах изменялась в широких пределах в реакциях с различными индукторами (рисунки 11, 12, 13). Вероятной причиной таких изменений активности могли были тромбоцитопатические тенденции. В большинстве наблюдений повышенная активность тромбоцитов в I триместре сменялась снижением во II триместре. В III триместре тромбоцитарные реакции демонстрировали повышение агрегационной (в реакциях, стимулированных АДФ и ристоцетином) и функциональной (в реакциях с коллагеном) активности, более выраженные в группе пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО ( $p < 0,05$ ).

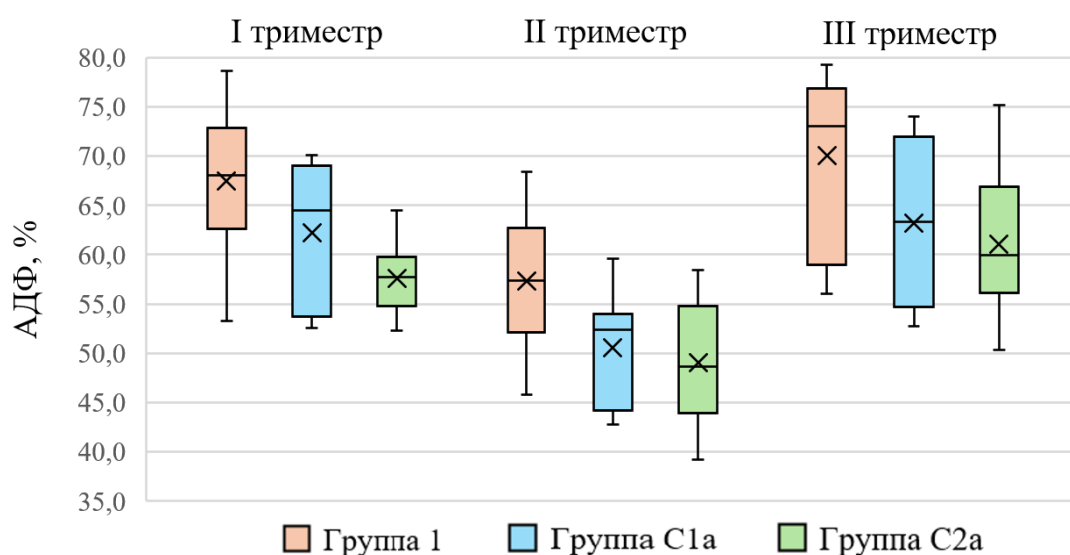


Рисунок 11 – Агрегация тромбоцитов с АДФ в исследуемых группах по триместрам

Параметры максимальной активности агрегации были увеличены до 55–75% ( $p < 0,05$ ). Изменение агрегационной активности отражены на диаграммах (рисунки 11, 12, 13). При многоплодной беременности во II и III триместрах был укорочен латентный период коллаген-индуцированной агрегации. Изменения наблюдались у 65% участниц исследования, что демонстрирует очень высокую активность тромбоцитов при беременности двойней после ЭКО.

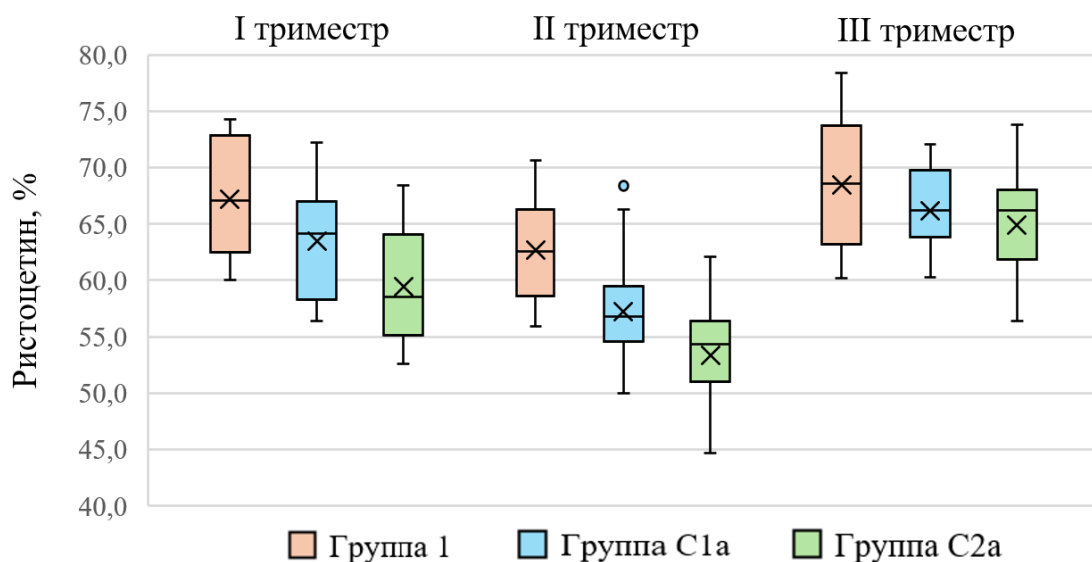


Рисунок 12 – Агрегация тромбоцитов с ристоцетином в исследуемых группах по триместрам

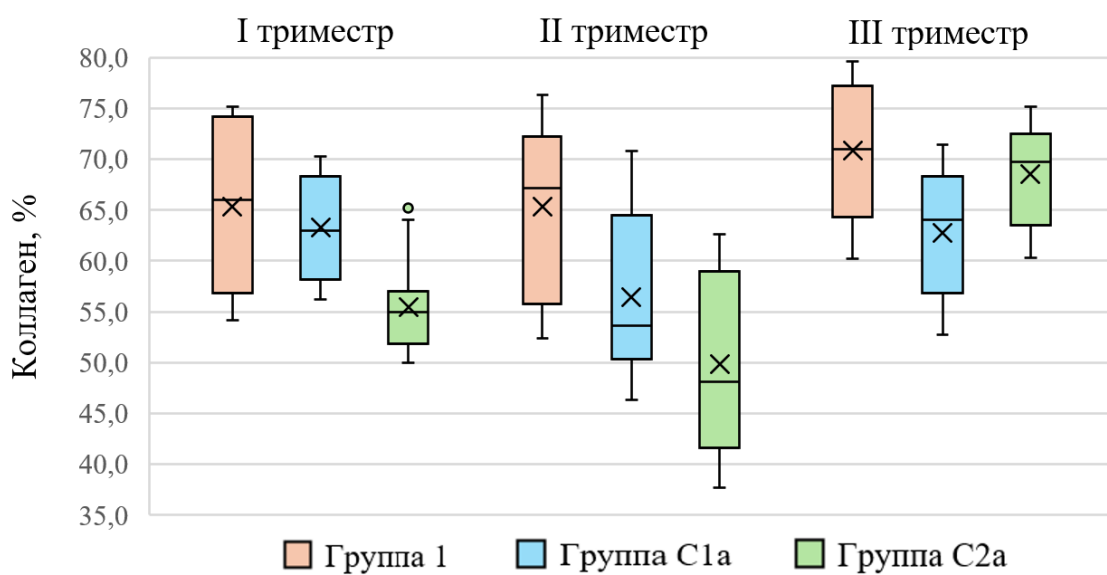


Рисунок 13 – Агрегация тромбоцитов с коллагеном в исследуемых группах по триместрам

Таблица 6 – Показатели агрегации тромбоцитов (Тма) у пациенток с многоплодной дихориальной диамниотической беременностью после ЭКО и в группах сравнения

| Триместр    | Показатель                                     | Группа 1,<br>n=34 | Группа С1а,<br>n=34 | Группа С2а,<br>n=17 | p1       | p2       |
|-------------|--|-------------------|---------------------|---------------------|----------|----------|
| I триместр  | <b>АДФ, <math>1 \times 10^{-3}</math> М, %</b> |                   |                     |                     |          |          |
|             | М ± MSE  | 67,5 ± 1,16       | 62,2 ± 1,15         | 57,6 ± 0,55         | 0,0021   | < 0,0001 |
|             | Ме   | 68                | 64                  | 58                  |          |          |
|             | [95% ДИ]                                       | [65,2–69,8]       | [59,9–64,5]         | [56,5–58,7]         |          |          |
|             | <b>Ристоцетин, %</b>                           |                   |                     |                     |          |          |
|             | М ± MSE  | 67,2 ± 0,84       | 63,5 ± 0,79         | 59,5 ± 0,81         | 0,0021   | < 0,0001 |
|             | Ме   | 67                | 64                  | 59                  |          |          |
|             | [95% ДИ]                                       | [65,5–68,9]       | [61,9–65,1]         | [57,9–61,1]         |          |          |
|             | <b>Коллаген, %</b>                             |                   |                     |                     |          |          |
| М ± MSE     | 65,3 ± 1,31                                    | 63,3 ± 0,80       | 55,4 ± 0,68         | 0,1913              | < 0,0001 |          |
| Ме          | 66   | 63                | 55                  |                     |          |          |
| [95% ДИ]    | [62,7–67,9]                                    | [61,7–64,9]       | [54,0–56,8]         |                     |          |          |
| II триместр | <b>АДФ, <math>1 \times 10^{-3}</math> М, %</b> |                   |                     |                     |          |          |
|             | М ± MSE  | 57,3 ± 1,09       | 50,5 ± 0,90         | 49,0 ± 1,00         | < 0,0001 | < 0,0001 |
|             | Ме   | 58                | 52                  | 49                  |          |          |
|             | [95% ДИ]                                       | [55,1–59,4]       | [48,7–52,2]         | [47,0–50,9]         |          |          |
|             | <b>Ристоцетин, %</b>                           |                   |                     |                     |          |          |
|             | М ± MSE  | 62,7 ± 0,74       | 56,5 ± 1,00         | 53,3 ± 0,75         | < 0,0001 | < 0,0001 |
|             | Ме   | 63                | 57                  | 54                  |          |          |
|             | [95% ДИ]                                       | [61,2–64,2]       | [53,9–59,1]         | [52,7–55,7]         |          |          |
|             | <b>Коллаген, %</b>                             |                   |                     |                     |          |          |
| М ± MSE     | 65,4 ± 1,33                                    | 72,8 ± 1,20       | 49,8 ± 1,44         | < 0,0001            | < 0,0001 |          |
| Ме          | 67   | 54                | 48                  |                     |          |          |
| [95% ДИ]    | [62,7–68,0]                                    | [70,4–75,2]       | [46,9–52,6]         |                     |          |          |

Продолжение Таблицы 6

|  |  |             |             |             |        |          |
|--|--|-------------|-------------|-------------|--------|----------|
| III триместр   | <b>АДФ, <math>1 \times 10^{-3}</math> М, %</b> |             |             |             |        |          |
|  | М ± MSE  | 70,1 ± 1,44 | 63,2 ± 1,29 | 61,1 ± 1,11 |        |          |
|  | Me   | 73          | 63          | 60          | 0,0007 | < 0,0001 |
|  | [95% ДИ]                                       | [67,2–72,9] | [60,6–65,7] | [58,9–63,3] |        |          |
|  | <b>Ристоцетин, %</b>                           |             |             |             |        |          |
|  | М ± MSE  | 68,5 ± 0,93 | 66,2 ± 0,59 | 64,9 ± 0,78 |        |          |
|  | Me   | 69          | 66          | 66          | 0,0371 | 0,0042   |
|  | [95% ДИ]                                       | [66,6–70,3] | [65,0–67,4] | [63,3–66,4] |        |          |
|  | <b>Коллаген, %</b>                             |             |             |             |        |          |
| М ± MSE  | 70,9 ± 1,02                                    | 62,7 ± 1,01 | 68,6 ± 0,80 |             |        |          |
| Me   | 71   | 64          | 70          | < 0,0001    | 0,0801 |          |
| [95% ДИ]   | [68,8–72,9]                                    | [60,7–64,7] | [67,0–70,2] |             |        |          |
| Примечание: АДФ – аденозиндифосфат; Me – медиана показателя; MSE – среднеквадратичная ошибка; ДИ – доверительный интервал; p1 – значимость различий между группой 1 и группой C1a; p2 – значимость различий между группой 1 и группой C2a. |  |             |             |             |        |          |

### 3.5. Динамика изменения D-димера

Уровень D-димера в I триместре в группах пациенток с беременностью после ЭКО характеризовался широким разбросом значений. Средние значения составили 1,7 мкг/мл, медиана показателя была выше при беременности двойней (1,8 против 1,6,  $p=0,8698$ ). Во втором триместре D-димер снижался (рисунок 14), более выражено при одноплодной беременности, демонстрируя разницу значений в группе 1 и группах сравнения ( $p=0,010$  и  $p=0,0006$ , соответственно). В третьем триместре динамика роста показателя была схожей во всех трех группах (таблица 7). 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  $p=0,013$ ).

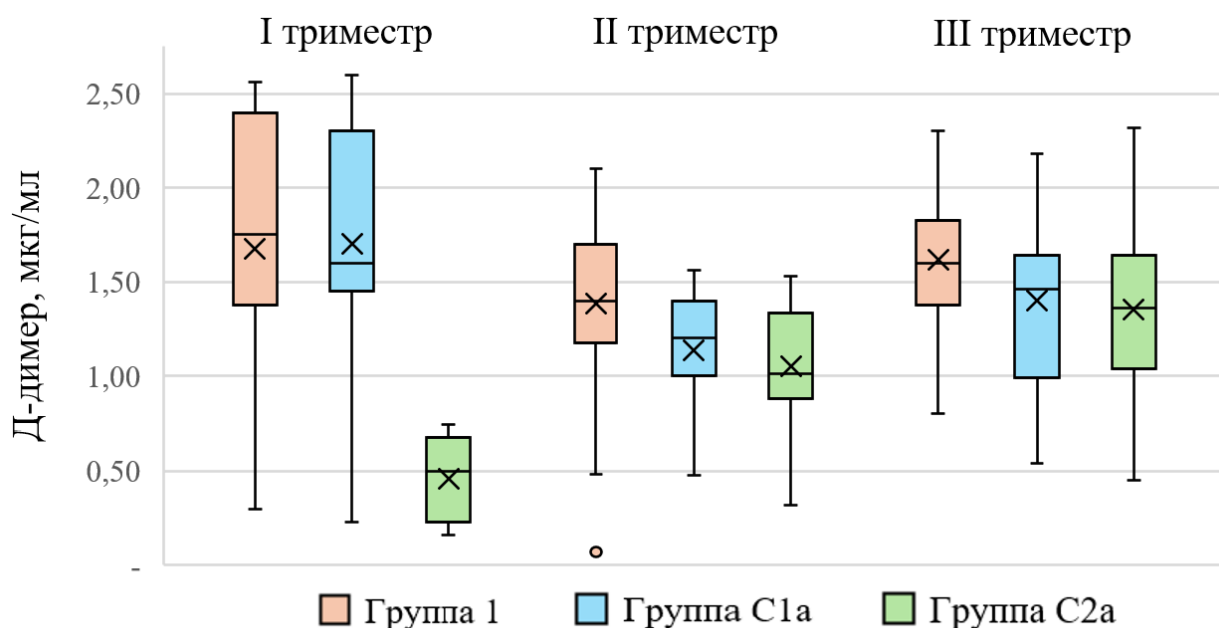


Рисунок 14 – D-димер в исследуемых группах по триместрам

Таблица 7 – Уровень D-димера у пациенток с многоплодной дихориальной диамниотической беременностью после ЭКО и в группах сравнения

| Триместр  | D-димер,<br>мкг/мл        | Группа 1,<br>n=34                | Группа C1a,<br>n=34              | Группа C2a,<br>n=17              | p1     | p2       |
|---|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|----------|
| I триместр  | M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 1,7 ± 0,10<br>1,8<br>[1,48–1,91] | 1,7 ± 0,11<br>1,6<br>[1,49–1,90] | 0,5 ± 0,04<br>0,5<br>[0,43–0,57] | 0,8698 | < 0,0001 |
| II триместр   | M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 1,4 ± 0,07<br>1,4<br>[1,24–1,55] | 1,1 ± 0,05<br>1,2<br>[1,01–2,09] | 1,0 ± 0,05<br>1,0<br>[0,90–1,09] | 0,010  | 0,0006   |
| III триместр  | M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 1,6 ± 0,07<br>1,6<br>[1,44–1,75] | 1,4 ± 0,07<br>1,5<br>[1,26–1,54] | 1,4 ± 0,07<br>1,4<br>[1,25–1,54] | 0,0338 | 0,013    |
| Примечание: Me – медиана показателя; MSE – среднеквадратичная ошибка; ДИ – доверительный интервал; p1 – значимость различий между группой 1 и группой C1a; p2 – значимость различий между группой 1a и группой C2a. |                           |                                  |                                  |                                  |        |          |

### 3.6. Оценка изменений в системе фактор фон Виллебранда /ADAMTS-13

Оценка изменений в системе vWF/ADAMTS-13 включала количественное определение антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) и активности ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac) и отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag [7].

При сравнительной оценке были использованы данные по динамике исследуемых показателей при физиологически протекающей одноплодной спонтанной беременности. Исследуемые показатели оценивались у пациенток, планирующих наступление беременности с помощью ЭКО, до начала программы стимуляции овуляции и далее в контрольных точках.

До начала программы ЭКО у всех женщин, вошедших группу 1 и группы сравнения фактор фон Виллебранда (антиген) и ADAMTS-13 (антиген и активность) были в пределах референсного диапазона и статистически значимо не различались. В I триместре фактор фон Виллебранда сохранялся в пределах диапазона нормы для небеременных женщин. Но в группах с беременностью после ЭКО показатель имел более высокие значения в сравнении с уровнем, который был до начала программы стимуляции овуляции. Эти изменения были оценены как реакция на гормональную терапию [28]. Медиана vWF:Ag в I триместре при одноплодной беременности составила 1,222 (95% ДИ 1,131–1,238) Ед/мл, это значение было достоверно выше аналогичного при неиндуцированной беременности ( $p < 0,001$ ). У беременных двойней после ЭКО медиана значений фактора фон Виллебранда (1,309 Ед/мл) уже в I триместре была статистически значимо выше, чем у пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО ( $p = 0,0495$ ) и многоплодной неиндуцированной беременностью (1,073 Ед/мл,  $p \leq 0,001$ ) (рисунок 15) [28].

Уровень ADAMTS-13:Ag (рисунок 17) у всех пациенток был в пределах границы нормы для небеременных женщин, но в группах с беременностью после ЭКО был ниже значений, полученных до начала программы стимуляции овуляции (таблица 8). Аналогично, ниже уровня, опеределенного до гормональной

стимуляции, была активность ADAMTS-13 в группах с одноплодной и многоплодной беременности после ЭКО [28] (рисунок 16). Показатель активности ADAMTS-13 у пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО был ниже, чем у пациенток с неиндуцированной беременностью и одноплодной беременностью после ЭКО соответствующих сроков, но различия не были статистически значимыми.

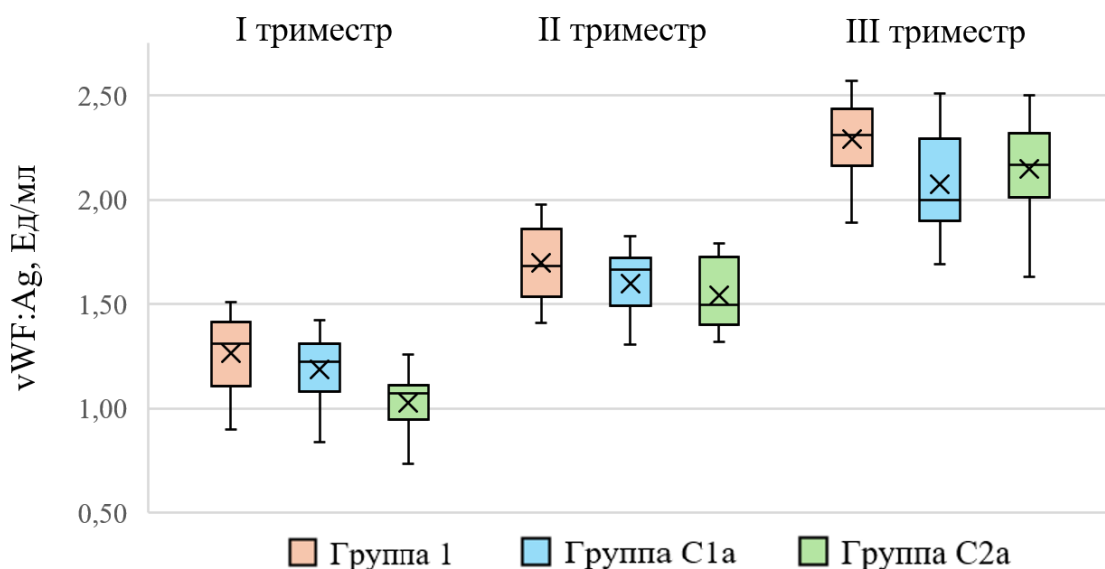


Рисунок 15 – Изменение vWF в исследуемых группах по триместрам

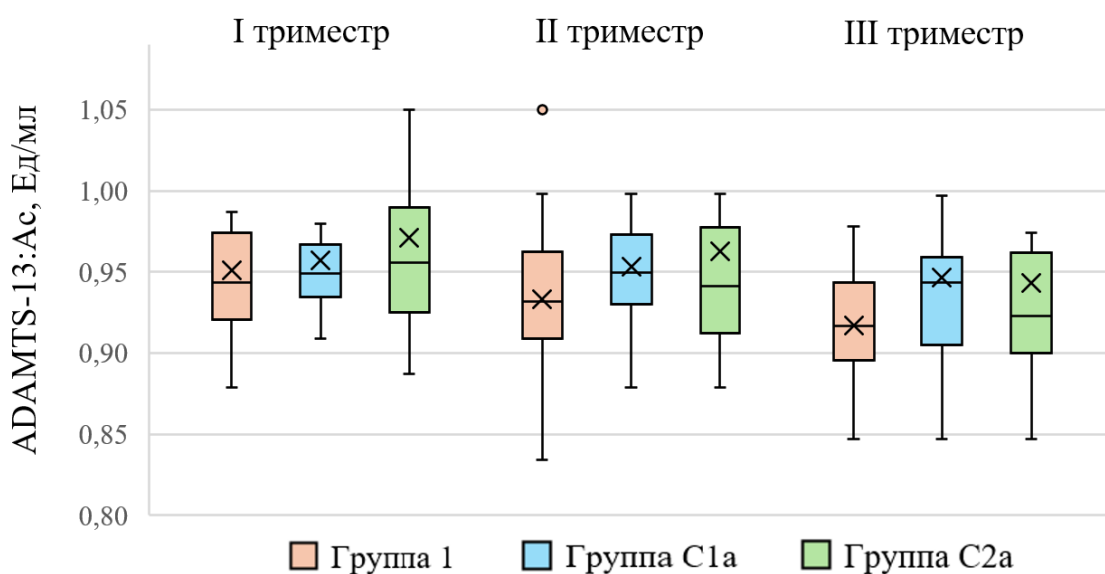


Рисунок 16 – Изменение ADAMTS-13:Ac в исследуемых группах по триместрам

Таблица 8 – Фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 у пациенток с многоплодной дихориальной диамниотической беременностью после ЭКО и в группах сравнения

| Триместр                    | Показатель            | Группа 1,<br>n=34 | Группа С1а,<br>n=34 | Группа С2а,<br>n=17 | p1       | p2       |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------|----------|
| I триместр                  | <b>vWF:Ag</b> , Ед/мл |                   |                     |                     |          |          |
|                             | М ± MSE               | 1,265 ± 0,026     | 1,185 ± 0,027       | 1,029 ± 0,023       | 0,0495   | < 0,0001 |
|                             | Ме                    | 1,309             | 1,222               | 1,073               |          |          |
|                             | [95% ДИ]              | [1,207–1,322]     | [1,131–1,238]       | [0,983–1,074]       |          |          |
| <b>ADAMTS-13:Ac</b> , Ед/мл |                       |                   |                     |                     |          |          |
| М ± MSE                     | 0,951 ± 0,008         | 0,957 ± 0,007     | 0,971 ± 0,012       | 0,5747              | 0,1707   |          |
| Ме                          | 0,944                 | 0,949             | 0,956               |                     |          |          |
| [95% ДИ]                    | [0,935–0,967]         | [0,943–0,970]     | [0,946–0,995]       |                     |          |          |
| <b>ADAMTS-13:Ag</b> , Ед/мл |                       |                   |                     |                     |          |          |
| М ± MSE                     | 0,912 ± 0,008         | 0,953 ± 0,017     | 0,969 ± 0,020       | 0,0395              | 0,0069   |          |
| Ме                          | 0,925                 | 0,929             | 0,943               |                     |          |          |
| [95% ДИ]                    | [0,896–0,928]         | [0,919–0,987]     | [0,929–1,008]       |                     |          |          |
| <b>vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag</b>  |                       |                   |                     |                     |          |          |
| М ± MSE                     | 1,399 ± 0,043         | 1,272 ± 0,047     | 1,083 ± 0,041       | 0,0536              | < 0,0001 |          |
| Ме                          | 1,410                 | 1,316             | 1,142               |                     |          |          |
| [95% ДИ]                    | [1,313–1,484]         | [1,179–1,365]     | [1,003–1,163]       |                     |          |          |
|                             |                       |                   |                     |                     |          |          |
| II триместр                 | <b>vWF:Ag</b> , Ед/мл |                   |                     |                     |          |          |
|                             | М ± MSE               | 1,696 ± 0,028     | 1,599 ± 0,025       | 1,542 ± 0,030       | 0,0133   | 0,0004   |
|                             | Ме                    | 1,685             | 1,667               | 1,498               |          |          |
|                             | [95% ДИ]              | [1,640–1,751]     | [1,549–1,648]       | [1,483–1,600]       |          |          |
| <b>ADAMTS-13:Ac</b> , Ед/мл |                       |                   |                     |                     |          |          |
| М ± MSE                     | 0,933 ± 0,007         | 0,953 ± 0,008     | 0,963 ± 0,014       | 0,0807              | 0,0606   |          |
| Ме                          | 0,932                 | 0,950             | 0,941               |                     |          |          |
| [95% ДИ]                    | [0,896–0,948]         | [0,936–0,969]     | [0,934–0,991]       |                     |          |          |
|                             |                       |                   |                     |                     |          |          |

Продолжение Таблицы 8

|   |  |   |   |   |          |        |
|---|--|---|---|---|----------|--------|
|   | <b>ADAMTS-13:Ag</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 0,877 ± 0,016<br>0,854<br>[0,845–0,908] | 0,946 ± 0,017<br>0,913<br>[0,911–0,980] | 0,933 ± 0,012<br>0,932<br>[0,911–0,986] | 0,0055   | 0,0049 |
|   | <b>vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]  | 1,972 ± 0,064<br>1,972<br>[1,846–2,097] | 1,717 ± 0,048<br>1,731<br>[1,621–1,812] | 1,655 ± 0,061<br>1,633<br>[1,536–1,774] | 0,0024   | 0,0008 |
| III триместр  | <b>vWF:Ag</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]       | 2,290 ± 0,029<br>2,310<br>[2,232–2,347] | 2,076 ± 0,052<br>1,998<br>[1,997–2,154] | 2,146 ± 0,044<br>2,169<br>[2,059–2,232] | 0,0001   | 0,0064 |
|   | <b>ADAMTS-13:Ac</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 0,917 ± 0,005<br>0,917<br>[0,905–0,928] | 0,946 ± 0,012<br>0,944<br>[0,921–0,970] | 0,943 ± 0,015<br>0,923<br>[0,924–0,981] | 0,00357  | 0,0821 |
|   | <b>ADAMTS-13:Ag</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ] | 0,834 ± 0,011<br>0,818<br>[0,811–0,856] | 0,936 ± 0,010<br>0,930<br>[0,916–0,956] | 0,901 ± 0,019<br>0,872<br>[0,863–0,938] | < 0,0001 | 0,0028 |
|   | <b>vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag</b><br>M ± MSE<br>Me<br>[95% ДИ]  | 2,763 ± 0,055<br>2,779<br>[2,655–2,871] | 2,228 ± 0,049<br>2,146<br>[2,131–2,324] | 2,433 ± 0,093<br>2,487<br>[2,252–2,614] | < 0,0001 | 0,002  |
| Примечание: vWF – фактор фон Виллебранда; Ac – активность; Ag – антиген; Me – медиана показателя; MSE – среднеквадратичная ошибка; ДИ – доверительный интервал; p1 – значимость различий между группой 1 и группой C1a; p2 – значимость различий между группой 1 и группой C2a. |  |   |   |   |          |        |

Изменение отношения  $vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag$  также было более выраженным у пациенток с беременностью двойней после ЭКО, уже в I триместре показатель статистически значимо был выше, чем у беременных двойней без ЭКО ( $p < 0,0001$ ) и беременных с одноплодной беременностью после ЭКО ( $p = 0,05$ ) (рисунок 18) [28].

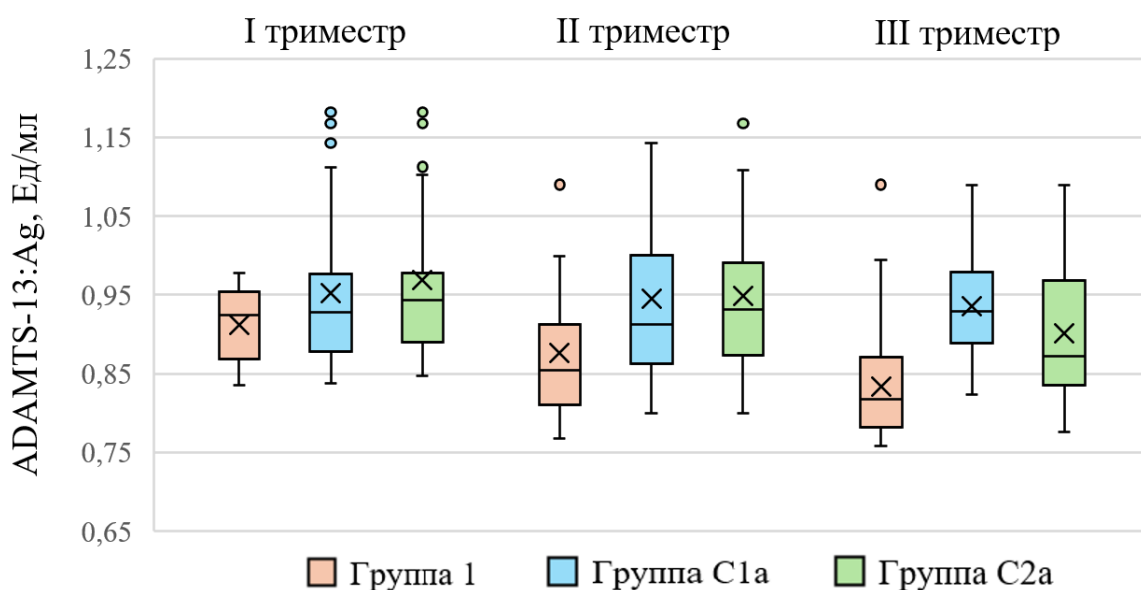


Рисунок 17 – Изменение ADAMTS-13:Ag в исследуемых группах по триместрам

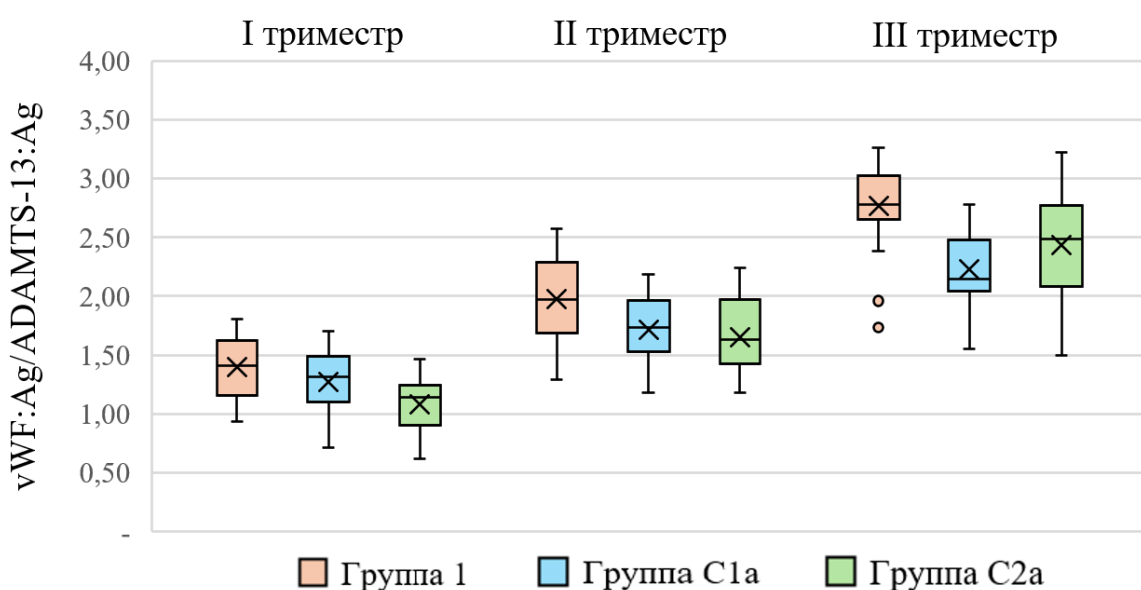


Рисунок 18 – Изменение отношения  $vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag$  в исследуемых группах по триместрам

С прогрессированием беременности уровень фактора фон Виллебранда продолжал расти во всех группах, самыми высокими значениями во втором, и третьем триместрах были у пациенток с беременностью двойней после ЭКО (рисунок 15).

ADAMTS-13:Ag, напротив, снижался. В группе C2a отмечена вариабельность показателя во II триместре с плавным снижением при прогрессировании беременности. При беременности после ЭКО снижение показателя было более выраженным в первой половине гестации. У пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО снижение ADAMTS-13:Ag сохранялось в течение всего срока гестации. Во всех контрольных точках медиана показателя имела более низкие значения в группе с беременностью двойней после ЭКО (рисунок 17). Рост vWF:Ag и снижение ADAMTS-13:Ag определило направление изменения отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag (рисунок 18). С прогрессированием беременности отношение vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag, характеризующее изменения в оси vWF/ADAMTS-13 повышалось, что свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции и склонности к микроангиопатии при беременности двойней, более выраженное при беременности двойней после ЭКО, что соотносится с повышенным риском развития гестационных осложнений и тромбозов [5].

#### **ГЛАВА 4. ЧАСТОТА И СПЕКТР АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ У БЕРЕМЕННЫХ ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ ПОСЛЕ ЭКО С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКИМ ИЛИ ТРОМБОТИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ И БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ЭКО ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ**

Для оценки частоты и спектра антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у пациенток программ ЭКО был использован ретроспективный и проспективный материал. Для анализа были использованы истории беременности и родов пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО и отягощенным акушерским и/или тромботическим анамнезом, обследованных на тромбофилию (n=52). Критериями включения были: наличие в анамнезе самопроизвольных прерываний беременности, преэклампсии, задержки роста плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и других плацента-ассоциированных осложнений, тромбозов и двух и более неудачных попыток ЭКО, результатов обследования на генетическую тромбофилию и АФА.

В ретроспективной группе все пациентки были повторнобеременными, первородящих было 30 (57,7%), повторнородящих 22 (42,3%). Средний возраст беременных составил  $34,2 \pm 3,3$  лет. Большинство участниц исследования (65,3%) были в возрастной группе 30–35 лет. Масса тела до наступления беременности была  $69 \pm 6,3$  кг, рост  $165 \pm 7,4$  см.

Отягощенный акушерский анамнез пациенток включал самопроизвольные выкидыши до 10 недель беременности у 22 (42,3%) и после 10 недель гестации – у 14 (26,9%), неразвивающуюся беременность в сроке до 12 недель у 24 (46,2 %). У 16 (30,8%) женщин беременность в анамнезе осложнилась преэклампсией, в 7 (13,5%) случаях тяжелого течения, у 8 (15,4%) – преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Задержка роста плода в анамнезе была у 20 (38,5%) женщин. У 6 (11,5%) – антенатальная гибель плода. У 16 (30,0%) пациенток предыдущая беременность завершилась преждевременными родами. В 4 случаях

(7,7%) отмечена неонатальная смерть плода. У 20 (38,5%) женщин в анамнезе были искусственные прерывания беременности, у 15 (28,8%) – внематочная трубная беременность с тубэктомией. Неудачные попытки ЭКО (от 1 до 3) имели 42,3 % женщин (таблица 9).

Таблица 9 – Акушерский анамнез пациенток ретроспективной группы [16, 22]

| Осложнения беременности в анамнезе                                    | Ретроспективная группа, n = 52 |      |
|---|--------------------------------|------|
|   | n                              | %    |
| Неразвивающаяся беременность до 12 недель                             | 24                             | 46,2 |
| Самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности (до 10 недель) | 22                             | 42,3 |
| Самопроизвольный выкидыш на сроках беременности после 10 недель       | 14                             | 26,9 |
| Преэклампсия  | 16                             | 30,8 |
| Задержка роста плода  | 20                             | 38,5 |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты             | 8                              | 15,4 |
| Аntenатальная гибель плода  | 6                              | 15,4 |
| Преждевременные роды  | 16                             | 30,0 |
| Неонатальная смерть плода   | 4                              | 7,7  |
| Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения                  | 22                             | 42,3 |
| Внематочная беременность  | 15                             | 28,8 |
| Искусственное прерывание беременности                                 | 20                             | 38,5 |

Всем пациенткам этой группы было диагностировано вторичное бесплодие, в причинах которого были непроходимость маточных труб у 9 (17,3%) женщин, трубно-перитонеальный фактор – у 17 (32,7%), у 11 (21,2%) – в сочетании с эндокринным бесплодием (беременность не наступила в течение 12 месяцев гормонотерапии). У 9 (17,3%) женщин в причинах бесплодия рассматривался эндометриоз, лечение которого не имело эффекта в течение 2 лет. У 6 (11,5%) – диагностирован мужской фактор бесплодия, у 7 (13,5%) – бесплодие неясного генеза. У 4 (7,6%) женщин было сочетание мужского фактора с трубно-

перитонеальным ( $n = 3$ ) или эндометриозом ( $n = 1$ ) у женщины. Следует отметить также высокую распространенность инфекции, передающейся половым путем: у 23 (44,2%) женщин был кандидозный кольпит, у 18 (34,6%) – мико- и уреаплазменная инфекция, у 13 (25,0%) – гарднереллез, у 9 (17,3%) – хламидиоз, у 14 (26,9%) – папилломавирусная инфекция.

У 5 (9,6%) пациенток был отягощен тромботический анамнез: у 2 тромбоз случился на фоне приема гормональных контрацептивов, у 1 был тромбоз глубоких вен в предыдущую беременность, у 1 – в послеродовом периоде после преждевременных родов беременности в анамнезе, у 1 – в программе ЭКО, которая закончилась неудачно (произошел тромбоз яремной вены).

Соматический анамнез: экстрагенитальную патологию имели 22 (42,3%) пациентки. Среди заболеваний были вегето-сосудистая дистония и артериальная гипертензия, заболевания почек инфекционно-воспалительного генеза, нарушение обмена. Семейный анамнез по тромботическим состояниям и заболеваниям, ассоциированными с тромбозами и тромбозами (инсульты, инфаркты) имели 16 (30,8%) женщин.

Проспективные наблюдения включали пациенток группы 3 и 4 с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО и патологическим течением наблюдаемой беременности (осложнилась преэклампсией, задержкой роста плода, и др.) (таблица 10), что стало показанием для обследования на тромбофилию ( $n=24$ ).

Среди осложнений гестационного процесса отметим высокий процент (83,3%) угрозы прерывания беременности в I триместре. Угроза прерывания сохранялась во II триместре у 14 (58,3%) пациенток. По данным УЗИ нарушения маточно-плацентарного кровотока во II триместре имели 15 (62,5%) беременных. Преэклампсия развилась у 13 (54,2%) женщин, в 1 (4,2%) случае тяжелая. Было 11 (45,8%) беременностей с задержкой роста плода, 8 (33,3%) из них – на фоне преэклампсии, у 1 (4,2%) женщины – двух плодов. У 2 (8,3%) беременных было диагностировано маловодие, у 1 (4,2%) – многоводие. У 10 (41,7%) беременность

осложнилась истмико-цервикальной недостаточностью, у 11 (45,8%) отмечались признаки угрозы преждевременных родов.

Таблица 10 – Осложнения беременности у пациенток проспективной группы

| Осложнение беременности                   | Проспективная группа, n = 24 |      |
|---|------------------------------|------|
|   | n                            | %    |
| Угроза выкидыша в I триместре             | 20                           | 83,3 |
| Угроза выкидыша во II триместре           | 14                           | 58,3 |
| Истмико-цервикальная недостаточность      | 10                           | 41,7 |
| Маловодие                                 | 2                            | 8,3  |
| Нарушение маточно-плацентарного кровотока | 15                           | 62,5 |
| Задержка роста одного плода               | 10                           | 41,7 |
| Задержка роста обоих плодов               | 1                            | 4,2  |
| Преэклампсия                              | 13                           | 54,2 |
| ПОНРП                                     | 2                            | 8,3  |
| Аntenатальная гибель плода                | 1                            | 4,2  |
| Многоводие                                | 1                            | 4,2  |
| Анемия                                    | 18                           | 75,0 |
| Угроза преждевременных родов              | 11                           | 45,8 |
| Преждевременные роды                      | 17                           | 70,8 |
| Ранняя неонатальная смерть                | 1                            | 4,2  |

У 2 (8,3%) беременных произошла преждевременная отслойка плаценты. В этой группе был 1 (4,2%) случай антенатальной гибели плода у пациентки с отслойкой плаценты и 1 (4,2%) случай ранней неонатальной гибели плода после преждевременных родов. Преждевременными родами завершилось 70,8% беременностей. Частым осложнением была анемия (75,0%), почти во всех случаях соответствовала легкой степени.

Выявление АФА у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе (ретроспективная группа) и в наблюдаемую беременность (проспективная группа), выполнялось в соответствии сиднейскими критериями 2006 г. и обновленными рекомендациями EULAR от 2019 года.

Положительные тесты на критериальные АФА имели 11 (21,2%) пациенток ретроспективной группы. Процент выявления ВА составил 9,6%; высокие и

средние титры IgG к кардиолипину имели 7 (13,5%) женщин, IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину I – 6 (11,5%), IgM к кардиолипину и/или  $\beta$ 2-гликопротеину I выявлены у 4 (7,7%). У 12 (23,1%) выявлены IgG/IgM к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, у 15 (28,8%) – IgG/IgM к аннексину V.

У 4 (7,7%) пациенток антитела критериальных АФА были в высоких титрах, в 5 (9,6%) случаях определялись изолированно или в сочетании с некритериальными АФА. В 5 случаях (9,6%) выявлена двойная серопозитивность по критериальным антителам, в 1 (1,9%) – тройная серопозитивность (таблица 11).

Таблица 11 – Антифосфолипидные антитела у пациенток с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом и осложнениями беременности

| Антифосфолипидные антитела   | Ретроспективная группа, n = 52 |      | Проспективная группа, n = 24 |      | p     |
|--|--------------------------------|------|------------------------------|------|-------|
|  | n                              | %    | n                            | %    |       |
| IgG к кардиолипину*, норма < 10 Ед/мл                                  | 7                              | 13,5 | 1                            | 4,2  | 0,141 |
| IgG к $\beta$ 2-гликопротеину I*, норма < 10 Ед/мл                     | 6                              | 11,5 | 2                            | 8,3  | 0,656 |
| IgM к $\beta$ 2-гликопротеину I и/или кардиолипину*, норма < 10 Ед/мл  | 4                              | 7,7  | 1                            | 4,2  | 0,524 |
| Волчаночный антикоагулянт  | 5                              | 9,6  | 2                            | 8,3  | 0,855 |
| Монопозитивность   | 5                              | 9,6  | 3                            | 12,5 | 0,716 |
| Двойная позитивность   | 5                              | 9,6  | 1                            | 4,2  | 0,348 |
| Тройная позитивность   | 1                              | 1,9  | 0                            | 0    | 0,314 |
| IgG/IgM к аннексину V*, норма < 5 Ед/мл                                | 15                             | 28,8 | 5                            | 20,8 | 0,444 |
| IgG/IgM к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу*, норма < 16 Ед/мл | 12                             | 23,1 | 7                            | 29,2 | 0,580 |
| Всего  | 22                             | 42,3 | 9                            | 37,5 | 0,690 |
| Примечание: *средние и высокие титры.                                  |                                |      |                              |      |       |

В проспективной группе критериальные АФА были выявлены у 4 (16,7%) женщин: у 2 (8,3%) в виде волчаночного антикоагулянта, у 1 (4,2%) – IgG и IgM к

кардиолипину (4,2%), у 2 (8,3%) – IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину I. У 7 (29,2%) диагностированы IgG/IgM к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, у 5 (20,8%) – IgG/IgM к аннексину V. Как уже отмечалось ранее, учитывались только высокие и средние уровни антител. Различия в частоте разных видов АФА при сравнении по группам были статистически не значимы ( $p > 0,05$ ) (таблица 11).

Выявляемые генетические тромбофилии включал мутацию фактора V Лейден (FV Leiden), мутацию протромбина G20210A, дефициты антитромбина, протеинов C и S. Мутация FV Leiden диагностирована у 5 (9,6%) пациенток ретроспективной группы: гомозиготная форма (3,8%) и гетерозиготная (5,8%).

Одна из женщин с гетерозиготной формой мутации была с двойной серопозитивностью по критериальным АФА (средние титры). Мутация протромбина выявлена у 2 (7,7%) пациенток: гомозиготная (1,9%) и гетерозиготная (1,9%). В 1 случае отмечено сочетание двух гетерозиготных мутаций. Дефицит антитромбина выявлен в 1 случае, дефицит протеина S – у 1 женщин (1,9%), был подтвержден через 2 месяца после родов (таблица 12).

Таблица 12 – 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 III   | 1                              | 1,9  | 0                            | 0    | 0,316 |
| Дефицит протеина C   | 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. |                                |      |                              |      |       |

В проспективной группе мутация FV Leiden была диагностирована у 3 (12,5%) женщин, в 1 (4,2%) случае была в гомозиготной форме. Мутацию протромбина имела 1 (4,2%) пациентка (гетерозиготную). У 1 (4,2%) выявлен дефицит протеина С.

В целом по группам генетическая тромбофилия была диагностирована у 8 (15,4%) женщин в ретроспективной группе и 5 (20,8%) в проспективной группе. Самой частой среди выявленных из диагностируемых генетических тромбофилий была мутация фактора V Лейдена; также как и другие тромбофилии (мутация протромбина, антитромбина и дефициты протеинов С и S), протекала бессимптомно у пациенток проспективной группы и у большинства пациенток в группе отягощенным акушерским анамнезом [21].

Суммарно та или иная форма скрытой тромбофилии (генетическая или обусловленная АФА), высокого и низкого риска, присутствовала у 18 (34,6%) пациенток с осложненным течением беременности в ретроспективной группе и была выявлена у 9 (37,5%) в проспективной группе. Различия по группам не достоверны.

## ГЛАВА 5. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ ПОСЛЕ ЭКО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Одной из задач представленного исследования было сравнить течение и исходы беременности у беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, получавших антикоагулянтную терапию. Для анализа были отобраны пациентки (n=54), составившие группы 2 и 3.

Критерием отбора в группу 2 были: наличие дихориальной диамниотической двойни после ЭКО, наблюдение в течение всего периода гестации, проведение полного гемостазиологического обследования в первом, втором и третьем триместрах беременности, включая тесты на генетическую тромбофилию (мутации Лейдена, протромбина, дефицит антитромбина, протеина С и S) и антифосфолипидные антитела и проведение антикоагулянтной профилактики с применением низкомолекулярного гепарина в течение всего периода гестации.

Все пациентки группы 2 были повторнобеременными, имели отягощенный акушерский или тромботический анамнез, что стало показанием к обследованию на тромбофилию (глава 4), результаты которого позволили отнести пациенток к группе риска тромботических осложнений и обосновать необходимость проведения антикоагулянтной терапии в течение всего периода гестации (n=26).

Факторы тромботического риска в этой группе включали:

- 1) наличие тромботических осложнений в анамнезе (у 5 женщин);
- 2) выявленная генетическая тромбофилия высокого риска (у 2 была гомозиготная мутация Лейдена, 1 – гомозиготная мутация протромбина, 1 – сочетание гетерозиготной мутации Лейдена и гетерозиготной мутации протромбина, 1 – дефицит антитромбина);
- 3) серопозитивность тестов (высокие и средние титры) на критериальные антифосфолипидные антитела (у 11 женщин).

А также: тромбофилию низкого риска (2 женщин), возраст (старше 35 лет (7), наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза (11), избыточную

массу тела (3), варикозную болезнь (4), курение (1), синдром гиперстимуляции яичников (3), многоплодный характер гестации и метод достижения беременности (ЭКО) у всех женщин (таблица 13).

Таблица 13 – Факторы тромботического риска в группе 2

| Факторы риска тромботических осложнений     | Группа 2,<br>n = 26 |      |
|---|---------------------|------|
|   | n                   | %    |
| Тромбозы в анамнезе                         | 5                   | 19,2 |
| Тромбофилия высокого риска                  | 5                   | 23,1 |
| Антифосфолипидный синдром                   | 11                  | 42,3 |
| Тромбофилия низкого риска                   | 2                   | 7,7  |
| Возраст >35 лет                             | 7                   | 26,9 |
| Отягощенный семейный тромботический анамнез | 11                  | 42,3 |
| Избыточная масса тела                       | 2                   | 7,6  |
| Варикозное расширение вен                   | 4                   | 15,4 |
| Многоплодная беременность                   | 26                  | 100  |
| Метод достижения беременности (ЭКО)         | 26                  | 100  |
| Синдром гиперстимуляции яичников            | 3                   | 11,5 |
| Курение                                     | 1                   | 7,6  |

Группу 3 составили беременные дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, у которых проведение гормональной стимуляции осложнилось развитием синдрома гиперстимуляции яичников и/или сопровождалось чрезмерной активацией системы гемостаза по данным гемостазиограммы (высокие значения D-димера во время гормональной стимуляции или до начала программы ЭКО), что стало показанием к назначению антикоагулянтов. Пациентки этой группы получали антикоагулянтные препараты в течение 12 нед. беременности (n=24). У 15 пациенток этой группы был отягощен акушерский анамнез, по результатам обследования на тромбофилию были выявлены некритериальные АФА (IgG/IgM к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу), средние титры (у 7).

Течение беременности и исходы в группах 2 и 3 сравнивались с группой 4, в которую вошли беременные дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, которым антикоагулянтная терапия не проводилась (n=60) и группами сравнения: группа С1 (пациентки с одноплодной беременностью после ЭКО) и группа С2 (самопроизвольно наступившая беременность двойней).

В качестве препарата антикоагулянтной терапии в группах 2 и 3 применялся НМГ (эноксапарин натрия). Препарат вводился подкожно, в профилактических (40–60 мг в сутки) или терапевтических (80–100 мг в сутки) дозах с целевым уровнем анти-Ха активности 0,3–0,7 Ед/мл. У всех пациенток началу применения НМГ предшествовала оценка показателей гемостазиограммы.

В группе 2 у 6 (23,1%) женщин применение НМГ было начато на прегравидарном этапе – проводилась подготовка к ЭКО в связи с диагностированной тромбофилией и признаками гиперкоагуляции по данным гемостазиологического исследования, у 7 (26,9%) – с началом программы гормональной стимуляции, у 7 (26,9%) участниц исследования – в I триместре подтвержденной беременности, наступившей с помощью ЭКО. В 6 (23,1%) случаях выполнялся криоперенос. При проведении криопротокола применение НМГ начиналось за 5 дней до переноса эмбриона, после подтверждения наступления беременности терапия продолжалась весь период гестации.

По результатам гемостазиологического исследования, до начала программы ЭКО у 31,6% были выявлены отклонения показателей системы гемостаза гиперкоагуляционного характера. Среднее значение по группе D-димера составило  $0,5 \pm 0,3$  мкг/мл. Показатель функции системы протеина С – нормализованное отношение (НО) – Протеин С Global теста составило  $0,4 \pm 0,2$ . Отмечались также незначительные признаки хронометрической гиперкоагуляции и структурной изокоагуляции по тромбоэластографии:  $r+k = 15 \pm 20$ ; ИТП =  $22 \pm 3,0$ . В 5 случаях отмечалось удлинение АЧТВ и ПВ. Эти пациентки имели положительные тесты на ВА; удлинение АЧТВ и ПВ у них было расценено как эффект волчаночного антикоагулянта. В тестах оценки агрегационной активности тромбоцитов у 6

(23,1%) участниц исследования были отмечены кривые с высокой необратимой волной агрегации.

Изменения агрегации тромбоцитов оказались типичными для пациенток с АФС. В тестах с индукторами агрегации у пациенток с АФА отмечались совпадения первичной и вторичной волн агрегации [16].

Выявление повышенной агрегационной активности тромбоцитов рассматривалось как показание к назначению ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг в сутки в дополнение к терапии низкомолекулярным гепарином [16].

В группе пациенток с диагностированной до начала программы ЭКО тромбофилией, проводилась подготовка к планируемой с помощью ВРТ беременности. Эти пациентки находились под наблюдением в период реализации программы ЭКО (n=19), с гемостазиологическим контролем состояния / активности системы гемостаза при проведении гормональной стимуляции и переноса эмбриона в программе ЭКО. Применение профилактической антикоагулянтной терапии на этапе стимуляции овуляции (n=13) сопровождалось переменным характером ответа системы гемостаза. При переносе эмбриона в цикле стимуляции у 7 (53,8%) пациенток отмечалось повышение D-димера (до 1,3 мкг/мл, средние значения составили  $0,8 \pm 0,3$  мкг/мл). У 6 (46,2%) повышалась агрегация тромбоцитов. При высоких значениях D-димера проводимая антикоагулянтная терапия расценивалась как недостаточная. И если показатель анти-Ха активности снижался ниже 0,1 Ед/мл, доза НМГ повышалась до терапевтической (80 мг в сутки). Дополнительно назначалась ацетилсалициловая кислота (75–100 мг в сутки). У 3 (15,8%) пациенток отмечались признаки гиперстимуляции яичников легкой и средней степени тяжести. У этих пациенток признаки активации системы гемостаза (и плазменного и тромбоцитарного звена) были более выражены.

Семь (26,9%) участниц исследования наблюдались с I триместра подтвержденной беременности, наступившей с помощью ЭКО. Оценка показателей гемостаза в I триместре индуцированной беременности у этих женщин показала признаки более высокой активности системы в сравнении с пациентками

группами С1 и С2. НМГ этим беременным был назначен с 6–8-й недели гестации в дозе 40 мг (0,4 мл) в сутки.

Показатели системы гемостаза оценивались через 7–10 дней после начала применения антикоагулянтной терапии. Точками контроля были сроки беременности 6–8 недель в I триместре, 18–22 недель во II триместре и 30–34 недели в III триместре.

В группе 2 НМГ применялся без перерывов в течение всего периода гестации. Учитывая риск тромботических осложнений, в соответствии с положениями, прописанными в клинических рекомендациях, антикоагулянтная терапия проводилась в послеродовом периоде в течение 6 недель (применение препарата возобновлялось спустя 8–12 ч после родоразрешения). Достаточность антикоагуляции и необходимость коррекции дозы оценивалась по динамике маркеров тромбофилии. В качестве маркеров тромбофилии оценивались анти-Ха, D-димер и Протеин С глобал тест. Во II и III триместрах беременности (в 18–22 нед. и 30–34 нед. соответственно), в ряде случаев уровень маркеров тромбофилии указывал на недостаточную антикоагуляцию, в этих случаях доза препарата повышалась. Максимальная суточная доза составила 160 мг – у 2 пациенток (7,7%). Самая низкая доза НМГ (40 мг в сутки) была у 3 (11,5%) пациенток.

Целевым уровнем анти-Ха активности у беременных двойней на фоне проводимой антикоагулянтной терапии считался 0,3–0,5 Ед/мл и 0,5–0,7 Ед/мл, если у пациенток в анамнезе были тромбозы, выявлены высокие титры АФА, тройная АФА-позитивность или сочетание АФА с генетической тромбофилией.

На фоне проводимой терапии по данным общеоценочных тестов отмечалось повышение уровня фибриногена, среднее значение составило  $5,2 \pm 1,5$  г/л во II триместре и  $6,0 \pm 1,7$  г/л в III триместре, что было сопоставимо ( $p > 0,05$ ) со значением показателя в группах С1 и С2), без учета показателей у пациенток с осложненным течением беременности. Динамика снижения АЧТВ, ПВ и ТВ также была аналогичной наблюдаемой в группах сравнения. В то время как уровень антитромбина снижался незначительно, среднее значение составило  $95 \pm 10$  % ( $p < 0,05$ ).

Важное значение при проведении противотромботической терапии имела оценка тромбоцитарного звена (количества и агрегационной активности в динамике), так как применение препарата гепарина может осложняться развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа. Число тромбоцитов во II и III триместре в группе 2 снижалось в пределах 20% от первоначального значения. Агрегационная активность по показателям агрегатограмм и во II, и в III триместрах характеризовалась широкой вариабельностью с различными индукторами, демонстрировала тенденцию к снижению в III триместре. Аналогичные изменения наблюдались и в группах сравнения у пациенток с неосложненным течением беременности.

Значения D-димера во II и III триместрах при уровне анти-Ха активности 0,1–0,3 Ед/мл были в среднем в 2 раза выше показателя I триместра. Повышение значения показателя соответствовало уровням в группах с одноплодной и многоплодной неосложненной беременностью. У пациенток с преэклампсией D-димер превышал средние по группе значения ( $p < 0,05$ ).

Контроль параметров гемостаза в группе 2 позволил оценивать эффективность проводимой антикоагуляции и корректировать дозу НМГ для достижения оптимального результата.

Применение антикоагулянтной терапии в группе 3 также способствовало снижению активности системы гемостаза. У 11 (45,8%) беременных уровни маркеров активации гемостаза пришли к нормативным значениям (соответствующим уровню при беременности двойней без ЭКО). В остальных 13 (64,2%) случаях после отмены препарата в 12 недель сохранялись признаки повышенной активности системы гемостаза. Маркеры тромбофилии у этих пациенток были сопоставимы по значениям с таковыми у беременных с генетической тромбофилией, которым терапия НМГ не проводилась (группы 4).

Сравнительный анализ течения и исхода беременности у пациенток 2, 3, 4 группы и в группах С1 и С2 представлен в таблицах 14 и 15 и на рисунках 19 и 20. Из осложнений течения беременности во всех группах с высокой частотой наблюдалась угроза прерывания. Среди пациенток с беременностью после ЭКО

угроза прерывания в I триместре диагностирована у 25,0% с одноплодной беременностью (группа С1) и 31,7% с беременностью двойней, не получавших терапию низкомолекулярным гепарином. В группе 2 и 3 частота этого осложнения беременности была ниже (19,2% и 25,0% соответственно), но статистически не отличалась от пациенток с беременностью двойней, наступившей спонтанно ( $p > 0,05$ ). Признаки угрозы прерывания беременности сохранялась во втором триместре у 16,7% в группе 3, 23,3% – в группе 4 и 21,2% беременных в группе С1. В группе 2 частота угрозы прерывания была сопоставима с пациентками группы С2 (спонтанная беременность двойней) – 7,7%,  $p = 0,939$ .

Частым осложнением в наблюдаемых группах была истмико-цервикальная недостаточность. Это осложнение в сроки беременности 15–28 недель имеет большую встречаемость при многоплодной беременности. Полученные данные подтвердили это. В наблюдаемых группах истмико-цервикальная недостаточность чаще диагностировалась при беременности двойней, чем при одноплодной беременности после ЭКО.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока, преэклампсия и задержка роста плода у пациенток с многоплодной беременностью, не получавших антикоагулянтные препараты (группа 4 и С2), встречались достоверно чаще, чем в группе 2 и группе 3. Достоверные различия были получены при сравнении группы 2 и группы 4 ( $p = 0,009$ ), группы 2 и группы С2 ( $p = 0,033$ ). Сравнение течения и исходов беременности в группах 2 и 3, показало лучшие результаты в группе 2. Процент осложнений был ниже у пациенток, применявших НМГ в течение всего периода гестации в сравнении с группой 3, но различия не показали статистическую значимость, что, вероятно, связано с небольшим числом пациенток в группах [22]. В группе 2 не было ни одного случая нарушения маточно-плацентарного кровотока Ib степени, нарушения Ia степени отмечались у 3 беременных (11,5%), что было меньше, чем в группах 3, 4 и группах сравнения ( $p < 0,05$ ). Задержка роста одного из плодов была при 2 (7,7%) гестациях, в одном случае без признаков нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного

кровоотоков. В группах 3 и 4 задержка роста плода была диагностирована в 12,5%, 30,0% случаев, в группах сравнения С1 и С2 в 19,2% и 35,7% соответственно.

На фоне проводимой терапии антикоагулянтами не было ни одного случая тяжелой преэклампсии; в группе 4 тяжелая преэклампсия развилась у 2 (3,3%) беременных (в 25 и 28 нед.), в группе С1 – у 1 (1,9%) пациентки (в 26 нед.) и в группе С2 – у 1 (3,5%) в 28 нед. гестации. Тяжесть преэклампсии стала показанием к досрочному родоразрешению этих пациенток. Частота умеренной преэклампсии была сопоставима в группах 3, 4 и С1, была выше, чем в группе 2 ( $p < 0,05$ ), но ниже в сравнении с группой С2 ( $p < 0,05$ ).

По частоте других осложнений (маловодие, многоводие, гестационная гипертензия, преждевременная отслойка плаценты) достоверных различий не выявлено. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты произошла в 5 случаях (на фоне преэклампсии у 2 беременных (в группе 4 и С2), у 3 пациенток в родах). Было 3 случая антенатальной гибели плода (в группе 4 и группе С2). Частым осложнением беременности во всех группах была анемия, частота которой увеличивалась с прогрессированием беременности, в большей степени при беременности двойней. Так, во II триместре анемия присутствовала у 30,7% беременных в группе 2, 37,5% в группе 3, 40,0% в группе 4 и 32,1% в группе С2 против 19,2% в группе с одноплодной беременностью (группа С1). Пациенткам была увеличена доза препаратов железа. Различий среди групп 2, 3, 4, С2 и С1 были не выявлено ( $p > 0,05$ ).

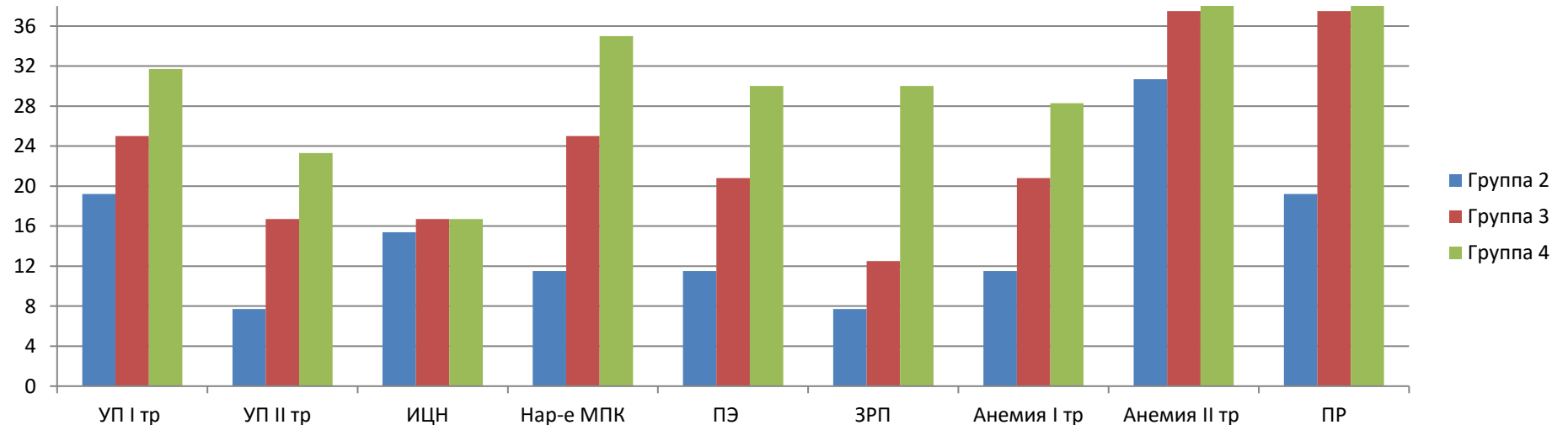
Преждевременными родами до 37 недель гестации беременность завершилась у 19,2%, 37,5% и 38,3% беременных в группах 2, 3 и 4; 15,4% и 39,3% в группах С1 и С2 соответственно. Экстремально ранними, до 31-й недели роды были у 2 беременных (8,6%) в группе 4 и у 2 пациенток в группах сравнения. Экстренное родоразрешение проводилось в связи с прогрессированием тяжелой преэклампсии и ухудшением состояния плода.

Таблица 14 – Осложнения и исходы беременности во 2, 3 и 4 группах

| Осложнение                 |             | Группа 2<br>n = 26 |      | Группа 3<br>n = 24 |      | Группа 4<br>n = 60 |      | p1    | p2           | p3           |
|----------------------------|-------------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|-------|--------------|--------------|
|                            |             | n                  | %    | n                  | %    | n                  | %    |       |              |              |
| Угроза выкидыша            | I триместр  | 5                  | 19,2 | 6                  | 25,0 | 19                 | 31,7 | 0,625 | 0,207        | 0,534        |
|                            | II триместр | 2                  | 7,7  | 4                  | 16,7 | 14                 | 23,3 | 0,336 | <b>0,042</b> | 0,479        |
| ИЦН (в 15-28 нед.)         |             | 4                  | 15,4 | 4                  | 16,7 | 10                 | 16,7 | 0,902 | 0,881        | 1,000        |
| Маловодие                  |             | 0                  | 0    | 1                  | 4,1  | 4                  | 6,7  | 0,312 | <b>0,042</b> | 0,632        |
| Нарушение МПК              | Ia степень  | 3                  | 11,5 | 4                  | 20,8 | 18                 | 30,0 | 0,605 | <b>0,035</b> | 0,170        |
|                            | Iб степень  | 0                  | 0    | 1                  | 4,1  | 3                  | 5,0  | 0,312 | 0,079        | 0,867        |
|                            | Всего       | 3                  | 11,5 | 5                  | 25,0 | 21                 | 35,0 | 0,376 | <b>0,009</b> | 0,174        |
| Задержка роста плода       | 1 плода     | 2                  | 7,7  | 3                  | 12,5 | 16                 | 26,7 | 0,576 | <b>0,016</b> | 0,113        |
|                            | 2 плодов    | 0                  | 0    | 0                  | 0    | 2                  | 3,3  | -     | 0,154        | 0,154        |
|                            | Всего       | 2                  | 7,7  | 3                  | 12,5 | 18                 | 30,0 | 0,576 | <b>0,006</b> | 0,055        |
| Преэклампсия               | Умеренная   | 3                  | 11,5 | 5                  | 20,8 | 16                 | 26,7 | 0,376 | 0,078        | 0,564        |
|                            | Тяжелая     | 0                  | 0    | 0                  | 0    | 2                  | 3,3  | -     | 0,154        | 0,154        |
|                            | Всего       | 3                  | 11,5 | 5                  | 20,8 | 18                 | 30,0 | 0,376 | <b>0,035</b> | 0,371        |
| Гестационная гипертензия   |             | 1                  | 1,56 | 4                  | 5,71 | 7                  | 11,7 | 0,138 | 0,167        | 0,565        |
| Гестационный диабет        |             | 1                  | 3,8  | 0                  | 0    | 5                  | 8,3  | 0,313 | 0,390        | <b>0,022</b> |
| Многоводие                 |             | 0                  | 0    | 1                  | 4,1  | 3                  | 5,0  | 0,312 | 0,079        | 0,867        |
| ПОНРП                      |             | 0                  | 0    | 0                  | 0    | 3                  | 5,0  | -     | 0,079        | 0,079        |
| Антенатальная гибель плода |             | 0                  | 0    | 0                  | 0    | 2                  | 3,3  | -     | 0,154        | 0,154        |
| Анемия                     | I триместр  | 3                  | 11,5 | 5                  | 20,8 | 17                 | 28,3 | 0,376 | 0,053        | 0,461        |
|                            | II триместр | 8                  | 30,7 | 7                  | 37,5 | 24                 | 40,0 | 0,902 | 0,406        | 0,337        |

## Продолжение Таблицы 14

|   |           |    |      |    |      |    |      |       |              |       |
|---|-----------|----|------|----|------|----|------|-------|--------------|-------|
| Преждевременные роды  | до 31 нед | 0  | 0    | 0  | 0    | 2  | 3,3  | -     | 0,154        | 0,154 |
|   | 31–37 нед | 5  | 19,2 | 9  | 37,5 | 21 | 35,0 | 0,152 | 0,114        | 0,831 |
|   | Всего     | 5  | 19,2 | 9  | 37,5 | 23 | 38,3 | 0,152 | 0,058        | 0,943 |
| Срочные роды  |           | 21 | 80,8 | 15 | 62,5 | 37 | 61,7 | 0,152 | 0,058        | 0,943 |
| Оперативные роды  |           | 12 | 46,1 | 14 | 58,3 | 46 | 76,7 | 0,390 | <b>0,008</b> | 0,113 |
| Роды per viae naturalis   |           | 14 | 53,8 | 10 | 41,7 | 14 | 23,3 | 0,390 | <b>0,008</b> | 0,113 |
| Примечание: ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность, МПК – маточно-плацентарный кровоток; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; p1 – значимость различий между группой 2 и группой 3; p2 – значимость различий между группой 2 и группой 4; p3 – значимость различий между группой 3 и группой 4; выделены значимые различия. |           |    |      |    |      |    |      |       |              |       |



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.

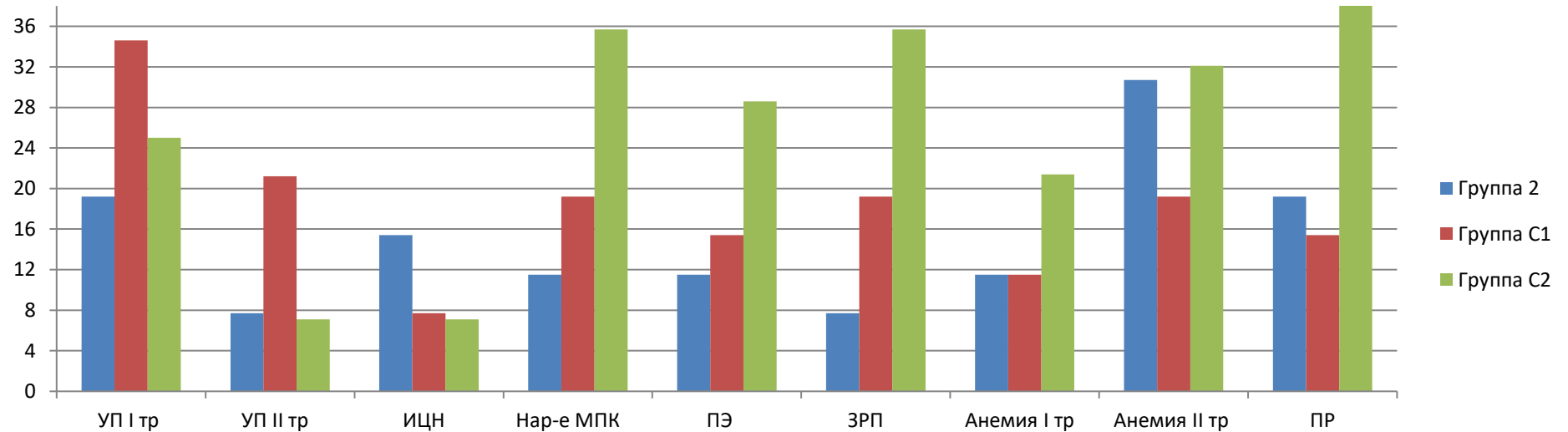
Рисунок 19 – Осложнения беременности в группах 2, 3 и 4

Таблица 15 – Осложнения и исходы беременности во 2 группе и группах сравнения

| Осложнение                 |             | Группа 2<br>n = 26 |      | Группа С1<br>n = 52 |      | Группа С2<br>n = 28 |      | p1    | p2           |
|----------------------------|-------------|--------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|-------|--------------|
|                            |             | n                  | %    | n                   | %    | n                   | %    |       |              |
| Угроза выкидыша            | I триместр  | 5                  | 19,2 | 18                  | 34,6 | 7                   | 25,0 | 0,134 | 0,610        |
|                            | II триместр | 2                  | 7,7  | 11                  | 21,2 | 2                   | 7,1  | 0,085 | 0,939        |
| ИЦН (в 15-28 нед.)         |             | 4                  | 15,4 | 4                   | 7,7  | 2                   | 7,1  | 0,338 | 0,342        |
| Маловодие                  |             | 0                  | 0    | 2                   | 1,9  | 1                   | 3,5  | 0,153 | 0,313        |
| Нарушение МПК              | Ia степень  | 3                  | 11,5 | 9                   | 17,3 | 8                   | 28,6 | 0,482 | 0,114        |
|                            | Iб степень  | 0                  | 0    | 1                   | 1,9  | 2                   | 7,1  | 0,316 | 0,148        |
|                            | Всего       | 3                  | 11,5 | 10                  | 19,2 | 10                  | 35,7 | 0,358 | <b>0,033</b> |
| Задержка роста плода       | 1 плода     | 2                  | 7,7  | 10                  | 19,2 | 9                   | 32,1 | 0,131 | <b>0,021</b> |
|                            | 2 плодов    | 0                  | 0    | -                   | -    | 1                   | 3,5  | -     | 0,313        |
|                            | Всего       | 2                  | 7,7  | 10                  | 19,2 | 10                  | 35,7 | 0,131 | <b>0,010</b> |
| Преэклампсия               | Умеренная   | 3                  | 11,5 | 7                   | 13,5 | 7                   | 25,0 | 0,807 | 0,197        |
|                            | Тяжелая     | 0                  | 0    | 1                   | 1,9  | 1                   | 3,5  | 0,316 | 0,313        |
|                            | Всего       | 3                  | 11,5 | 8                   | 15,4 | 8                   | 28,6 | 0,633 | 0,114        |
| Гестационная гипертензия   |             | 1                  | 1,56 | 2                   | 3,8  | 1                   | 3,5  | 1,000 | 0,958        |
| Гестационный диабет        |             | 1                  | 3,8  | 0                   | 0    | 1                   | 3,5  | 0,311 | 0,958        |
| Многоводие                 |             | 0                  | 0    | 1                   | 1,9  | 0                   | 0    | 0,316 | -            |
| ПОНРП                      |             | 0                  | 0    | 1                   | 1,9  | 1                   | 3,5  | 0,316 | 0,313        |
| Аntenатальная гибель плода |             | 0                  | 0    | 0                   | 0    | 1                   | 1,7  | -     | 0,313        |
| Анемия                     | I триместр  | 3                  | 11,5 | 6                   | 11,5 | 6                   | 21,4 | 1,000 | 0,326        |
|                            | II триместр | 8                  | 30,7 | 10                  | 19,2 | 9                   | 32,1 | 0,279 | 0,914        |

## Продолжение Таблицы 15

|   |           |    |      |    |      |    |      |       |       |
|---|-----------|----|------|----|------|----|------|-------|-------|
| Преждевременные роды  | до 31 нед | 0  | 0    | 1  | 1,9  | 1  | 3,5  | 0,316 | 0,313 |
|   | 31–37 нед | 5  | 19,2 | 7  | 13,5 | 10 | 35,7 | 0,526 | 0,172 |
|   | Всего     | 5  | 19,2 | 8  | 15,4 | 11 | 39,3 | 0,677 | 0,102 |
| Срочные роды  |           | 21 | 80,8 | 44 | 84,6 | 17 | 58   | 0,677 | 0,102 |
| Оперативные роды  |           | 12 | 46,1 | 19 | 36,5 | 13 | 46,2 | 0,419 | 0,984 |
| Роды per viae naturalis   |           | 14 | 53,8 | 33 | 63,5 | 15 | 53,6 | 0,419 | 0,984 |
| Примечание: ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность, МПК – маточно-плацентарный кровоток; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; p1 – значимость различий между группой 2 и группой С1; p2 – значимость различий между группой 2 и группой С2; выделены значимые различия. |           |    |      |    |      |    |      |       |       |



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 20 – Осложнения беременности в группах 2, С1 и С2

Преждевременные роды чаще завершали многоплодную гестацию ( $p < 0,001$ ), что было связано с преждевременным излитием околоплодных вод или гестационными осложнениями.

Оперативно абдоминальным путем (в 26-39 нед.) были родоразрешены 54,7% всех пациенток, включенных в исследование. Из них преждевременные оперативные роды составили 64,7%. Кесарево сечение выполнялось у 72 (65,5%) беременных с многоплодной беременностью после ЭКО и 13 (46,2%) со спонтанной беременностью двойней. Экстренным кесарево сечение было в 44 (61,1%) и 9 (69,2%) случаев ( $p > 0,05$ ), плановым в 28 (38,9%) и 4 (30,8%) при многоплодной беременности после ЭКО и без ЭКО соответственно ( $p < 0,05$ ).

Показаниями к плановому кесареву сечению явились: неголовное предлежание первого или обоих плодов, преждевременные роды, задержка роста плода/плодов, тяжесть преэклампсии и отсутствие эффекта от проводимой терапии, рубец на матке после операции кесарева сечения в анамнезе, первичная слабость родовой деятельности. У беременных после ЭКО дополнительными показаниями были: поздний репродуктивный возраст пациентки (старше 37 лет), длительный анамнез бесплодия, неэффективность предыдущих ЭКО. Частота выполнения кесарева сечения у пациенток с многоплодной индуцированной беременностью была выше в группах 3 и 4 в сравнении с группой 2, различия были статистически значимые ( $p < 0,05$ ).

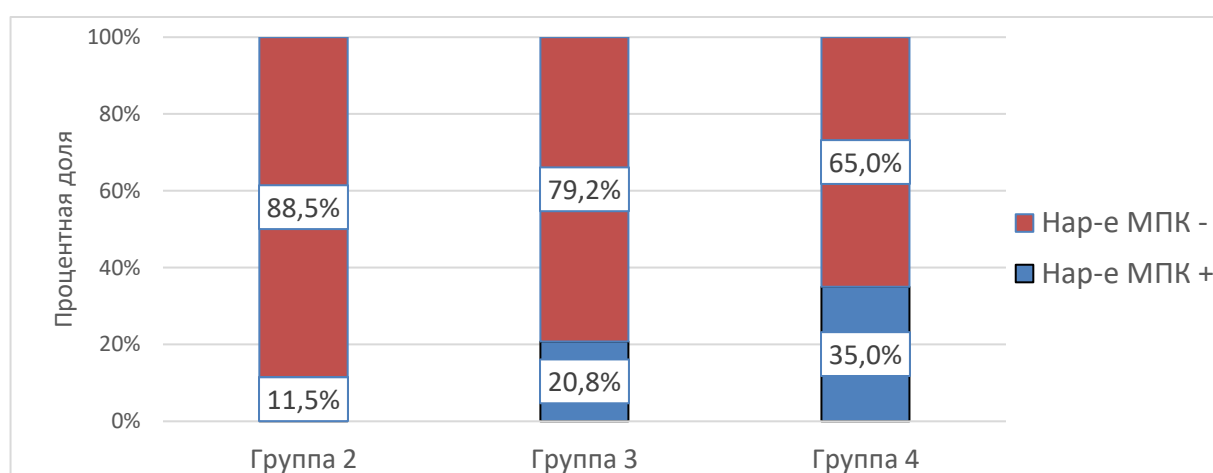
Гипотоническое кровотечение в послеродовом периоде возникло у 5 (7,4%) пациенток с многоплодной беременностью. Не было ни одного случая тромботического осложнения (в том числе у пациенток с тромбозами в анамнезе).

Перинатальные потери были только в группе 4: у одной пациентки с двойней и ранней тяжелой ПЭ, что составило 1,6%. Один плод погиб антенатально в 25–26 недель, второй – на третий день после экстренного родоразрешения на 27-й неделе гестации.

Течение многоплодной беременности после ЭКО у пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, в условиях применения антикоагулянтов показало благоприятное развитие и исходы в сравнении с

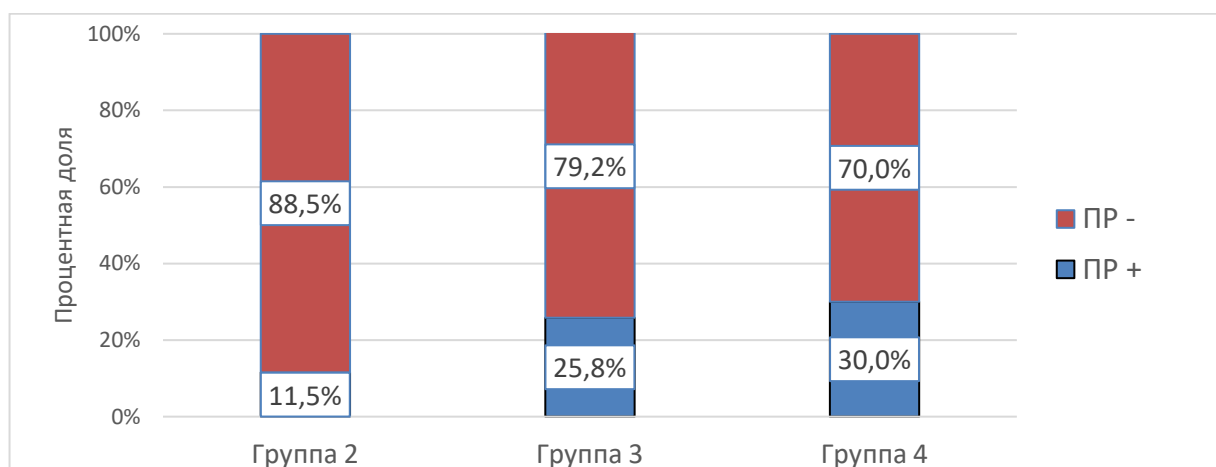
беременностями после ЭКО у пациенток, не получавших терапию антикоагулянтами и при спонтанной многоплодной беременности. Были проанализированы частота развития преэклампсии, нарушения маточно-плацентарного кровотока и задержки роста плода в зависимости от проведения и не проведения антикоагулянтной терапии и ее режима (рисунки 21, 22, 23).

Были рассчитаны отношения шансов развития этих осложнений при проведении антикоагулянтной терапии в течение всего периода гестации и в течение 3 месяцев (в группах 2, 3, 4) (таблица 16).



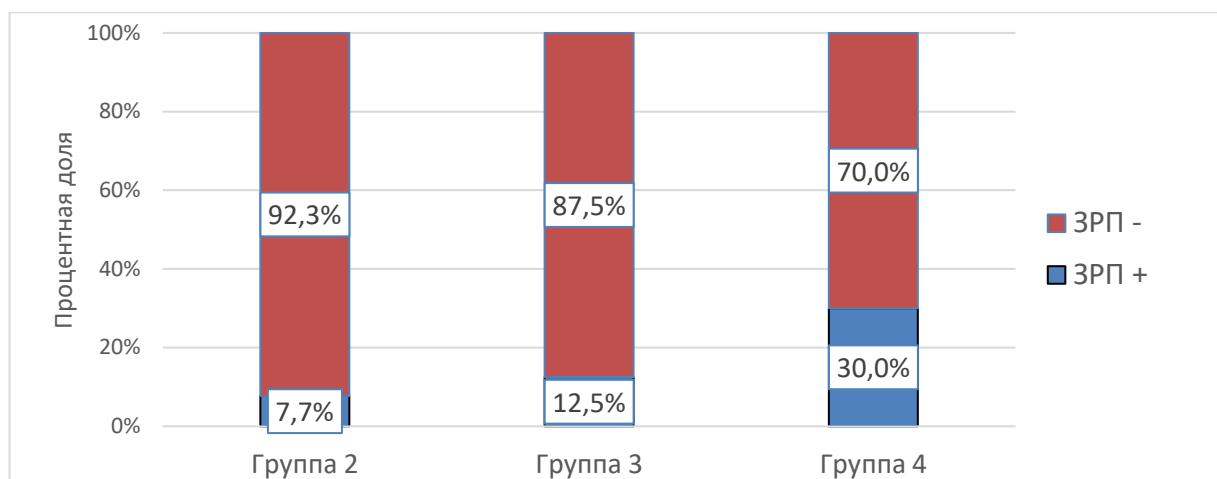
Примечание: Нар-е МПК – нарушение маточно-плацентарного кровообращения.

Рисунок 21 – Частота нарушений маточно-плацентарного кровотока в группах 2, 3 и 4



Примечание: ПЭ – преэклампсия.

Рисунок 22 – Частота преэклампсии в группах 2, 3 и 4



Примечание: ЗРП – задержка роста плода.

Рисунок 23 – Частота задержки роста плода в группах 2, 3 и 4

Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом показал, что антикоагулянтная терапия в период гестации снижает риск развития нарушения маточно-плацентарного кровотока, задержки роста плода и преэклампсии. Применение антикоагулянтов в течение всего периода гестации снижает риск 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%,  $p > 0,05$ .

Тесты оценки риска осложнений беременности при применении антикоагулянтной терапии, Хи-квадрат, критерий Фишера, показали аналогичные результаты (таблица 17). Риск осложненного течения беременности был достоверно ниже в случаях применения контролируемой антикоагулянтной терапии в течение всего периода гестации: для нарушения маточно-плацентарного кровотока и задержки роста плода  $p < 0,05$ , для преэклампсии  $p < 0,1$ .

Таблица 16 – Отношение шансов развития осложнений беременности при применении антикоагулянтной терапии

| Осложнение           |   | Группа 2<br>n = 26 |      | Группа 3<br>n = 24 |      | Группа 4<br>n = 60 |      | ОШ [95% ДИ]   |                      |               |
|----------------------|---|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|---------------|----------------------|---------------|
|                      |   | n                  | %    | n                  | %    | n                  | %    | 2 и 3         | 2 и 4                | 3 и 4         |
| Преэклампсия         | + | 3                  | 11,5 | 5                  | 25,8 | 18                 | 30,0 | 0,496         | 0,304                | 0,614         |
|                      | – | 23                 | 88,5 | 19                 | 79,2 | 42                 | 70,0 | [0,105-2,347] | [0,081-1,144]        | [0,198-1,900] |
| Нарушение МПК        | + | 3                  | 11,5 | 5                  | 20,8 | 21                 | 35,0 | 0,496         | <b>0,242</b>         | 0,489         |
|                      | – | 23                 | 88,5 | 19                 | 79,2 | 39                 | 65,0 | [0,105-2,347] | <b>[0,065-0,902]</b> | [0,160-1,496] |
| Задержка роста плода | + | 2                  | 7,7  | 3                  | 12,5 | 18                 | 30,0 | 0,583         | <b>0,194</b>         | 0,333         |
|                      | – | 24                 | 92,3 | 21                 | 87,5 | 42                 | 70,0 | [0,089-3,833] | <b>[0,041-0,911]</b> | [0,088-1,260] |

Примечание: МПК – маточно-плацентарный кровотоки; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; выделены значимые различия.

Таблица 17 – Хи-квадрат, критерий Фишера, отношение рисков развития осложнений беременности при применении антикоагулянтной терапии (при уровне значимости 95%)

| Осложнение           | Сравнение групп   |   |  |
|----------------------|---|---|--|
|                      | 2 и 3   | 2 и 4   | 3 и 4  |
| Преэклампсия         | ОР = 0,5 (0,1 до 2,35)<br>F = 0.456120<br>$\chi^2 = 0.8$    | ОР = 0,3 (0,08 до 1,14)<br>F = 0.100235<br>$\chi^2 = 3.35$                                  | ОР = 0,61 (0,2 до 1,9)<br>F = 0.588637<br>$\chi^2 = 0.72$  |
| Нарушение МПК        | ОР = 0,5 (0,1 до 2,35)<br>F = 0.456120<br>$\chi^2 = 0.8$    | <b>ОР = 0,24 (0,07 до 0,9)</b><br><b>F = 0.035412</b><br><b><math>\chi^2 = 4.96</math></b>  | ОР = 0,49 (0,16 до 1,5)<br>F = 0.296790<br>$\chi^2 = 1.61$ |
| Задержка роста плода | ОР = 0,58 (0,09 до 3,83)<br>F = 0.661311<br>$\chi^2 = 0.32$ | <b>ОР = 0,19 (0,04 до 0,91)</b><br><b>F = 0.027411</b><br><b><math>\chi^2 = 5.06</math></b> | ОР = 0,33 (0,09 до 1,26)<br>F = 0.161445<br>$\chi^2 = 2.8$ |

Примечание: МПК – маточно-плацентарный кровотоки; ОР – отношение рисков; F – критерий Фишера.

Всего в наблюдаемых группах пациенток было 34 случая преэклампсии при многоплодной беременности (26 у беременных после ЭКО и 8 при спонтанной беременности двойней). Мы провели сравнение показателей системы фактор фон Виллебранда – ADAMTS-13 у пациенток с физиологическим течением многоплодной (группа 1; n=34) и одноплодной беременности после ЭКО (группа С1; n=34) по триместрам с пациентками с преэклампсией. Для этого была сформирована Группа ПЭ (n=26) из беременных групп 2, 3 и 4, у которых течение беременности после ЭКО осложнилось развитием преэклампсии (таблица 18).

Медиана фактора фон Виллебранда у пациенток с преэклампсией 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 третьем триместре. Медиана показателя составила 3,065 Ед/мл, что на 32,6% превышало значение медианы при неосложненном течении многоплодной беременности после ЭКО (2,310 Ед/мл,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 24). Активность и уровень ADAMTS-13 в группе ПЭ во втором и третьем триместре демонстрировали уверенное снижение, заметное уже в первом триместре для ADAMTS-13:Ag (рисунки 25, 26).

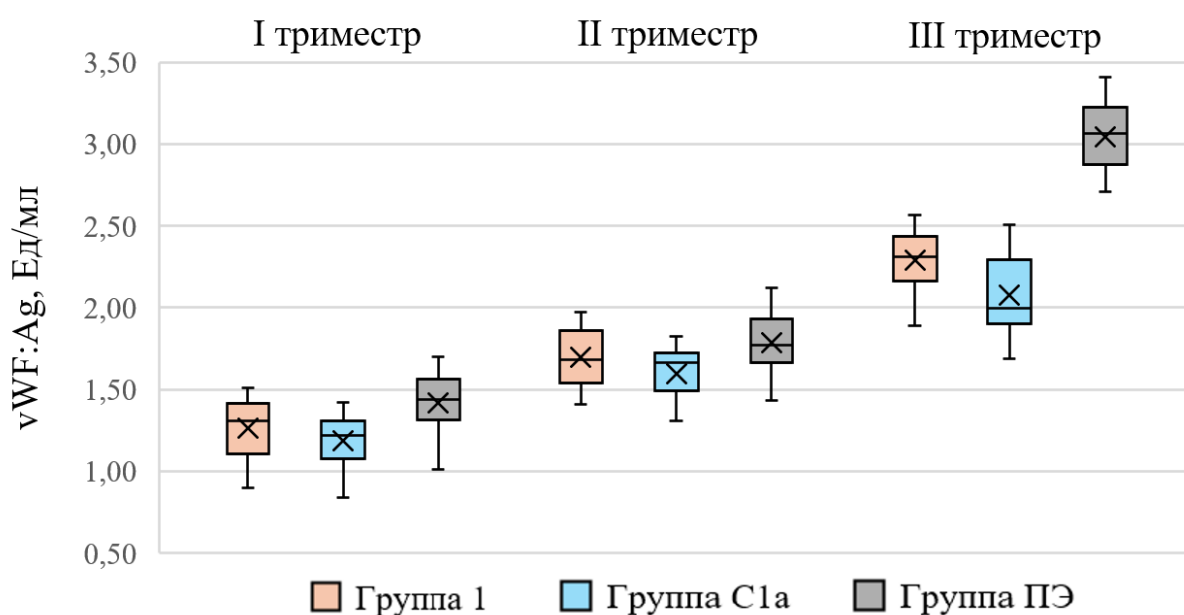


Рисунок 24 – Уровень vWF:Ag в группах с неосложненным течением беременности после ЭКО и с преэклампсией по триместрам

Таблица 18 – Фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 у пациенток с физиологическим течением многоплодной дихориальной диамниотической беременности после ЭКО и с преэклампсией

| Триместр    | Показатель  | Группа 1,<br>n=34                    | Группа ПЭ,<br>n=26                   | p      |
|-------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| I триместр  | <b>vWF:Ag</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ]       | 1,265 ± 0,026<br>1,309 [1,207–1,322] | 1,417 ± 0,036<br>1,442 [1,416–1,491] | 0,0021 |
|             | <b>ADAMTS-13:Ac</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ] | 0,951 ± 0,008<br>0,944 [0,935–0,967] | 0,932 ± 0,005<br>0,940 [0,922–0,942] | 0,0729 |
|             | <b>ADAMTS-13:Ag</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ] | 0,912 ± 0,008<br>0,925 [0,896–0,928] | 0,857 ± 0,013<br>0,839 [0,831–0,882] | 0,0004 |
|             | <b>vWF:Ag /ADAMTS-13:Ag</b><br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ] | 1,399 ± 0,043<br>1,410 [1,313–1,484] | 1,678 ± 0,055<br>1,739 [1,570–1,785] | 0,0002 |
| II триместр | <b>vWF:Ag</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ]       | 1,696 ± 0,028<br>1,685 [1,640–1,751] | 1,788 ± 0,037<br>1,771 [1,715–1,861] | 0,0502 |
|             | <b>ADAMTS-13:Ac</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ] | 0,933 ± 0,007<br>0,932 [0,896–0,948] | 0,910 ± 0,007<br>0,908 [0,895–0,924] | 0,0340 |
|             | <b>ADAMTS-13:Ag</b> , Ед/мл<br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ] | 0,877 ± 0,016<br>0,854 [0,845–0,908] | 0,815 ± 0,008<br>0,807 [0,799–0,830] | 0,0030 |
|             | <b>vWF:Ag /ADAMTS-13:Ag</b><br>M ± MSE<br>Me [95% ДИ] | 1,972 ± 0,064<br>1,972 [1,846–2,097] | 2,210 ± 0,067<br>2,195 [2,078–2,341] | 0,0138 |

Продолжение Таблицы 18

|  |                             |                     |                     |          |
|--|-----------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| III триместр   | <b>vWF:Ag</b> , Ед/мл       |                     |                     |          |
|  | М ± MSE                     | 2,290 ± 0,029       | 3,043 ± 0,043       | < 0,0001 |
|  | Me [95% ДИ]                 | 2,310 [2,232–2,347] | 3,065 [2,958–3,127] |          |
|  | <b>ADAMTS-13:Ac</b> , Ед/мл |                     |                     |          |
| М ± MSE  | 0,917 ± 0,005               | 0,883 ± 0,012       | 0,0079              |          |
| Me [95% ДИ]  | 0,917 [0,905–0,928]         | 0,893 [0,860–0,905] |                     |          |
| <b>ADAMTS-13:Ag</b> , Ед/мл  |                             |                     |                     |          |
| М ± MSE  | 0,834 ± 0,011               | 0,748 ± 0,007       | < 0,0001            |          |
| Me [95% ДИ]  | 0,818 [0,811–0,856]         | 0,754 [0,734–0,761] |                     |          |
| <b>vWF:Ag /ADAMTS-13:Ag</b>  |                             |                     |                     |          |
| М ± MSE  | 2,763 ± 0,055               | 4,089 ± 0,096       | < 0,0001            |          |
| Me [95% ДИ]  | 2,779 [2,655–2,871]         | 4,065 [3,901–4,276] |                     |          |
| Примечание: vWF – фактор фон Виллебранда; Ac – активность; Ag – антиген; Me – медиана показателя; MSE – среднеквадратичная ошибка; ДИ – доверительный интервал; p – значимость различий. |                             |                     |                     |          |

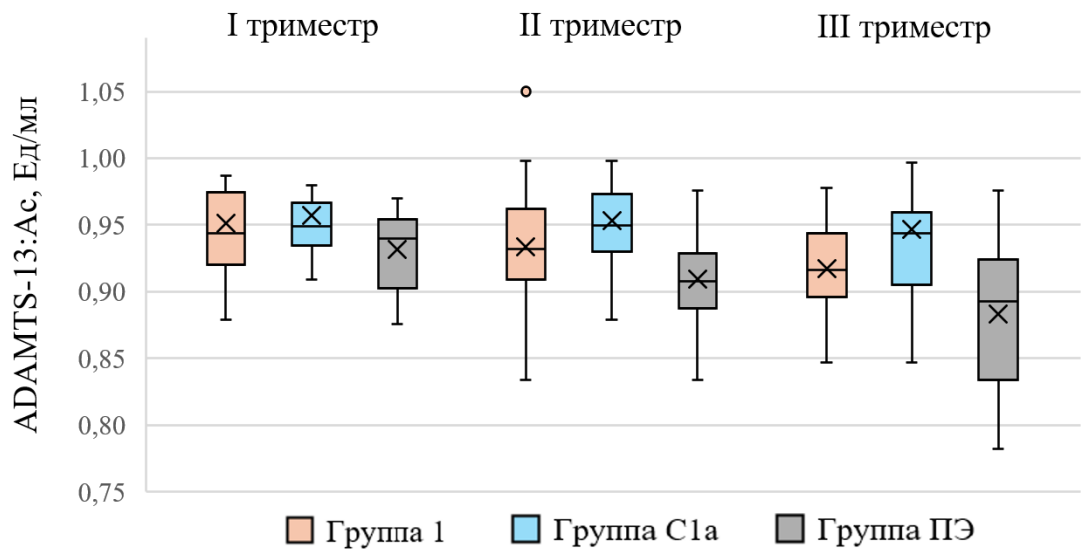


Рисунок 25 – Уровень ADAMTS-13:Ac в группах с неосложненным течением беременности после ЭКО и с преэклампсией по триместрам

В первом триместре различия в уровне 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 ( $p < 0,05$ ).

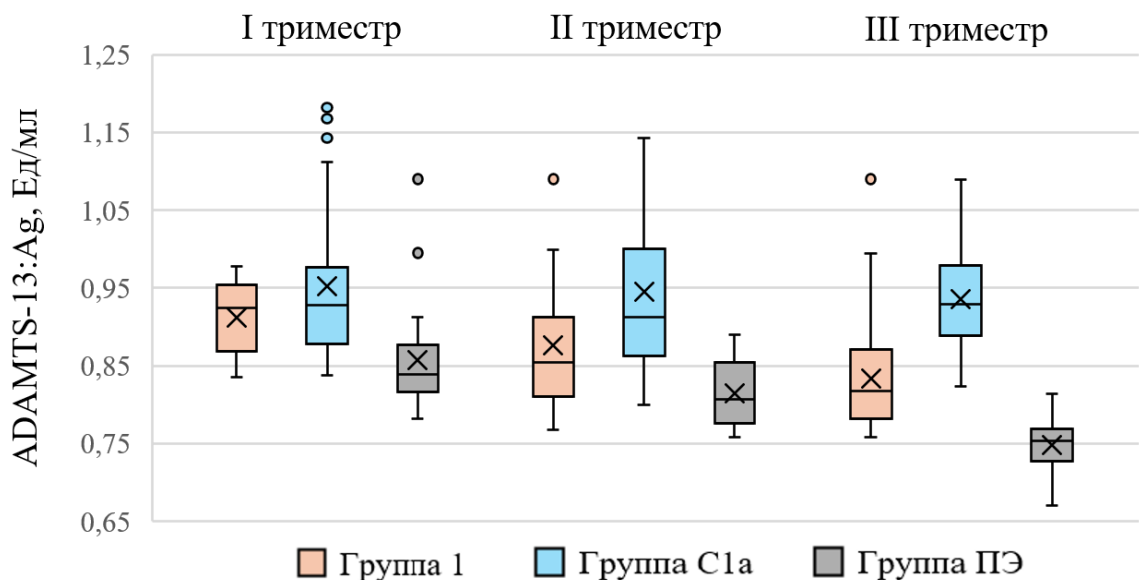


Рисунок 26 – Уровень ADAMTS-13:Ag при неосложненном течении беременности и при преэклампсии по триместрам

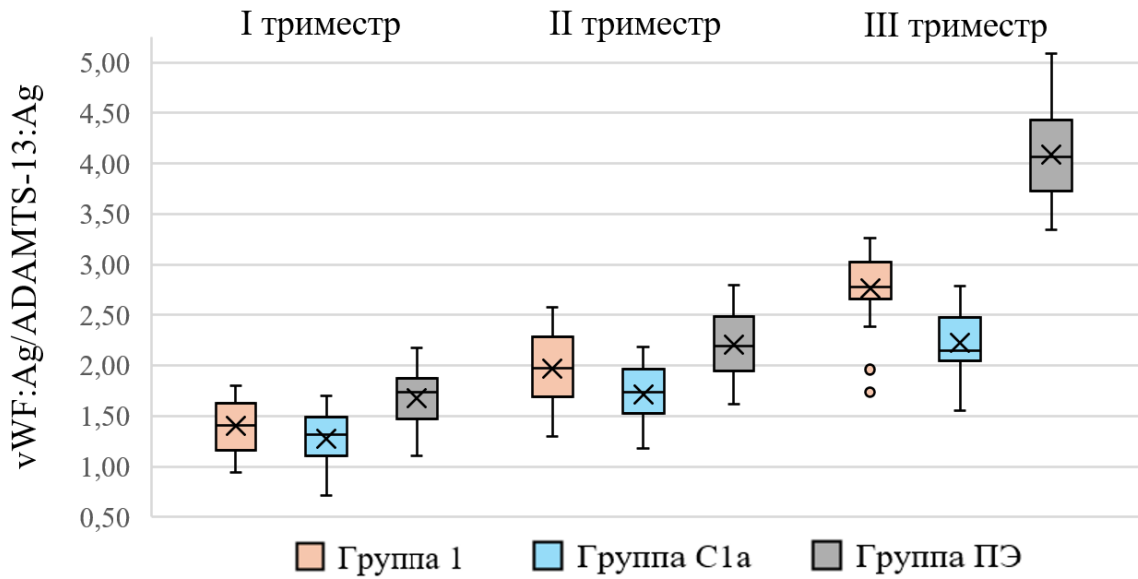


Рисунок 27 – Уровень vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag при неосложненном течении беременности и при преэклампсии по триместрам

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 27).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий значительно увеличило частоту наступления многоплодной беременности, и связанные с многоплодием риски осложненного течения беременности и неблагоприятных исходов [11, 23, 26, 112, 136]. Беременность и роды при многоплодной беременности всегда относили к пограничным процессам между физиологическим и патологическим. Развитие в матке двух и более плодов влияет на характер гестационной адаптации организма, что отражается на работе всех органов и систем и может стать причиной срыва компенсаторных механизмов и привести к осложнениям гестационного процесса.

Беременности свойственна гиперкоагуляция с повышенной активностью тромбоцитов, относительной недостаточностью фибринолиза и подавлением функции естественных антикоагулянтов. Эти изменения гормонально обусловлены и связаны с формированием плаценты, маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока [41, 47, 149]. Наблюдаемая по мере прогрессирования беременности гестационная адаптация системы гемостаза является закономерным физиологическим процессом при неосложненном течении беременности у соматически здоровых женщин [13]. Физиологическая гиперкоагуляция в период гестации не приводит к осложнениям в форме тромбозов или кровотечений и подвергается обратному развитию после родоразрешения. Индивидуальные особенности гестационной адаптации зависят от динамики развития плаценты, формирования плацентарного кровотока, а также наличия нескольких плацент и особенностей здоровья беременной [13], которые при определенных условиях могут стать триггерами необратимых изменений, ведущих к срыву адаптации [25, 41, 122].

Многоплодная беременность, даже наступившая естественным путем, сопряжена с повышенным риском осложнений; чаще наблюдается невынашивание, развивается преэклампсия, диагностируется задержка роста плода и возникает антенатальная гибель, а также анемия, выше процент преждевременных родов в

сравнении с одноплодной беременностью [13, 25, 33, 41, 65]. При многоплодной беременности после ЭКО частота таких осложнений может достигать 70–85%, что позволило рассматривать многоплодие как осложнение программ вспомогательных репродуктивных технологий [11, 33, 57].

Беременность после экстракорпорального оплодотворения относится к категории беременностей высокого риска гестационных плацента-опосредованных осложнений и тромбозов – осложнений, в которых нарушения системы гемостаза играют ключевую патогенетическую роль [8, 131]. Проведение гормональной стимуляции в программах ЭКО вызывает активацию системы гемостаза, что не может не влиять на гестационную адаптацию при наступлении беременности и создает условия для ее срыва.

Дисфункция эндотелия на фоне гиперэстрогении, активация тромбоцитарного звена и подавление фибринолиза способствуют нарушению взаимодействия между эмбрионом и слизистой оболочкой эндометрия – важнейшего этапа беременности – имплантации эмбриона и микроциркуляции на уровне плацентарного ложа, что является основной причиной выкидышей при ЭКО и патогенетическим звеном осложненного течения беременности [8, 13, 52].

Следует учитывать, что в большинстве случаев в группах женщин, планирующих беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, изначально присутствует патология репродуктивной системы, не позволяющая беременности наступить естественным путем. Проводимая в этих условиях стимуляция овуляции создает дополнительный срыв эндокринной регуляции и условия для нарушения гестационной адаптации [13, 18, 58], что объясняет высокий процент осложненного течения индуцированной беременности.

Проведение коррекции нарушенной гестационной адаптации системы гемостаза требует понимания динамики изменений ее активности при физиологическом течении многоплодной индуцированной беременности. С целью оценить адаптивные изменения в системе гемостаза при дихориальной диамниотической беременности двойней после ЭКО был проведен анализ динамики изменений показателей гемостаза по триместрам беременности у 34

беременных дихориальной диамнионической двойней после ЭКО (группа 1). Для сравнения показателей были сформированы группа пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО (группа С1) и группа пациенток с дихориальной диамнионической двойней, наступившей спонтанно (группа С2). Анализировались данные гемостазиологического исследования случаев неосложненного течения беременности. Исключались случаи с воздействиями факторов (инфекционные заболевания, осложнения гормональной стимуляции, прием лекарственных препаратов и др.), способных повлиять на показатели гестационной адаптации.

Общесценочные тесты показали высокий коагуляционный потенциал во всех группах. Уровень фибриногена – фактора I коагуляционного гемостаза, принимающего участие в процессах агрегации тромбоцитов и свертывания крови, который является одновременно белком острой фазы воспаления, демонстрировал тенденцию к росту с наступлением беременности и по мере увеличения ее срока. АЧТВ, ПВ и ТВ снижались, АЧТВ – в пределах референсного диапазона в группах сравнения, более выражено в группе 1. Средние значения АЧТВ в I триместре при многоплодной беременности после ЭКО составили  $27,9 \pm 0,38$  секунд, во II триместре –  $26,1 \pm 0,38$  секунд и в III триместре –  $25,4 \pm 0,27$  секунд. У пациенток с многоплодной беременностью в группе сравнения:  $29,2 \pm 0,38$  секунд,  $27,5 \pm 0,35$  секунд и  $27,2 \pm 0,33$  секунд по триместрам соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения с одноплодной беременностью после ЭКО:  $29,9 \pm 0,46$  секунд,  $28,1 \pm 0,31$  секунд и  $28,2 \pm 0,36$  секунд по триместрам соответственно ( $p < 0,05$ ).

Изменения, происходящие в системе гемостаза при многоплодной (спонтанной и индуцированной) и одноплодной беременности после ЭКО, отражала динамика значений не только общесценочных тестов, но и естественных антикоагулянтов и агрегационной активности тромбоцитов. При многоплодной беременности в целом сохранялась тенденция сдвигов параметров, характеризующая активность компонентов системы гемокоагуляции, свойственная одноплодной беременности [13]. Но повышение коагуляционного потенциала уже с I триместра было более выражено при беременности после ЭКО. При индуцированной беременности темп роста коагуляционного потенциала

сохранялся на протяжении гестационного периода. Увеличение концентрации фибриногена и снижение значений АЧТВ после II триместра было в меньшей степени при естественном зачатии [13].

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 [13]. 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  $< 0,65$ ).

На изменения показателей гемостаза при индуцированной беременности после ЭКО указывали в своих работах Westerlund E. с соавт. (2012 г.) и Годзоева А.О. с соавт. (2020 г.), отмечая гиперактивность плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза и снижение антикоагулянтов [24, 58]. На значительную активацию тромбиногенеза при индуцированной беременности указывало повышение D-димера. Показатель отражает процессы образования фибрина, зависящие от активности антитромбинов [13]. Значения D-димера имели широкий диапазон, достоверно выше были при беременности после ЭКО [13], с самыми высокими значениями при наступлении беременности после переноса эмбриона в цикле стимуляции.

В целом, у пациенток с двойней после ЭКО и физиологическим течением беременности отмечалась более выраженная активация гемостаза, чем при одноплодной беременности после ЭКО и многоплодной беременности без ЭКО. Усиление потенциала свертывания крови было максимальным к периоду завершения беременности.

О том, что с прогрессированием беременности (при одноплодной беременности) повышается уровень фибриногена и снижаются значения АЧТВ, ПВ

и ТВ, сообщали в своих исследованиях С. Cui с соавт. (2017 г.) [100] и J. Liu с соавт. (2012 г.) [27]. В нескольких публикациях отмечено, что при беременности двойней наблюдается более выраженная гиперкоагуляция в сравнении с одноплодной беременностью [13, 14, 25, 26, 27, 33]. Полученные в представленном диссертационном исследовании данные, подтверждают это. И демонстрируют гиперкоагуляционный фон на этапе развития беременности после ЭКО, максимальной интенсивности при наступлении многоплодной беременности. Возникающие гиперкоагуляционные изменения с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов и признаками эндотелиальной дисфункции, создают условия для реализации тромботических осложнений и осложнений беременности, ассоциированных с нарушением плацентарного кровотока (преэклампсия) при многоплодной и индуцированной беременности [11, 25].

О том, что гормональная стимуляция овуляции может быть причиной тромбозов, упоминается впервые в 1965 г. [144]. В 2012 г. K. Rova с соавт. опубликовали данные по тромботическим осложнениям в программах ЭКО, частота которых в 10 раз превысила тромботические осложнения при спонтанной беременности. Отношение шансов с 95% ДИ = 2,1–3,6 составило 2,7;  $p=0,034$ ). Наибольшее число тромбозов диагностировалось в I триместре беременности (ОШ = 9,8; 95 % ДИ = 6,7–14,3;  $p < 0,0001$ ) [137], что указывало на связь с проводимой гормональной стимуляцией. Сходные данные были получены и другими исследователями, V. Lattova (2019) [143] и A. Filipovic-Pierucci (2019) [39]. Крупное когортное исследование (Швеция) с участием более 900 тыс. женщин, подтвердило, что риск тромбозов в I триместре при беременности после ЭКО в 8 раз превышает риск тромбоза у беременных после естественного зачатия (ОР = 8,69; 95% ДИ = 3,83–12,67) [39]. Особую группу риска составляют пациентки с осложнениями гормональной стимуляции – синдромом гиперстимуляции яичников [115, 143].

Частота тромботических осложнений у пациенток с СГЯ, развивающимся на вводимый экзогенный хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и на эндогенный ХГЧ, вырабатываемый трофобластом при успешном ЭКО, выше почти

в 100 раз по сравнению с естественной беременностью (ОР = 87,3; 95 % ДИ = 54,1–140,8) [32, 97].

Гормональная стимуляция и особенно в условиях развития синдрома гиперстимуляции яичников, создает ятрогенные нарушения в системе гемостаза, которые формируют исходно гиперкоагуляционный фон, на котором будет развиваться беременность после переноса эмбриона. Эти изменения с ранним началом прогрессирования внутрисосудистого свертывания даже если не достигается высокий потенциал свертывания и гиперактивности тромбоцитов, могут существенно влиять на гестационную адаптацию [8, 12, 13, 24, 92], дискоординируя физиологические этапы, и нарушать баланс в процессах тромбиногенеза и фибринообразования. Реакции тромбообразования на фоне недостаточной фибринолитической активности могут нарушать параметры микроциркуляции беременной и плацентарный кровоток, предопределяя осложненное течение гестационного процесса [13, 24].

В нашем наблюдении было 16 случаев СГЯ, при котором маркеры активации системы гемостаза отражали риск срыва адаптации. Всем пациенткам с признаками чрезмерной активации системы гемостаза в ответ на проводимую гормональную стимуляцию в программе ЭКО при наступлении беременности проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином в течение I триместра гестации. Пациентки с многоплодной беременностью, которым проводилась антикоагулянтная терапия до 12 недель, составили группу 3.

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, приближались к физиологической беременности только у 45,8% беременных [120]. Отмена препарата при недостаточном уровне антикоагуляции могла стать предпосылкой для большего процента осложнений в этой группе в

сравнении с группой 2, в которой НМГ применялся на протяжении всего периода беременности под контролем показателей гемостаза.

У 64,2% беременных двойней после ЭКО и активацией системы гемостаза в ответ на гормональную стимуляцию, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, после отмены препарата в 12 недель гестации сохранялись признаки повышенной активности системы гемостаза, что ставит вопрос о целесообразности продолжения терапии НМГ под контролем параметров гемостаза. Только при достижении маркеров тромбофилии уровня физиологического течения беременности, мы рекомендуем отменять антикоагулянтную терапию.

Нарушение гестационной адаптации при осложненном течении многоплодной беременности невозможно объяснить исключительно наличием удвоенного количества плацент и эмбрионов. Основу для срыва адаптации, 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 [8, 117].

Присутствие исходных нарушений в системе гемостаза, которые могут быть скрытыми и не иметь клинических проявлений до наступления беременности, тем не менее, создает условия измененной активности функционирования, которые могут повлиять на гестационную адаптацию системы гемостаза и манифестировать при прогрессировании беременности. По мере развития плаценты или двух плацент при беременности дихориальной двойней, гиперкоагуляционные влияния, обусловленные эндокринной функцией плаценты, усиливают исходные возникшие нарушения гестационной адаптации. Нарушение гестационной адаптации системы гемостаза является важным звеном в патогенезе осложненного течения многоплодной беременности и более высокого, чем при одноплодной беременности, процента преэклампсии, отслойки плаценты, задержки роста плода, преждевременных родов и послеродовых кровотечений [13, 25, 41, 65]. В связи с этим важную роль играет выделение групп риска, имеющих тромбофилическую

направленность, что возможно на этапе подготовки и планирования беременности, на основе критического анализа акушерского и соматического анамнеза.

Группу риска составляют пациентки с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом, которые часто свидетельствуют о скрытой, латентной тромбофилии. Нередко женщины, планирующие беременность с помощью ЭКО, имеют соматические заболевания, определяющие эндотелиальную дисфункцию, и относятся к группе старшего репродуктивного возраста. У таких женщин применение гормональной стимуляции, создавая ятрогенную гиперкоагуляцию, усиливает тромботическую тенденцию [8, 57].

Возможные варианты скрытого тромботического риска обусловлены наличием генетических полиморфизмов системы гемостаза, а также наличием проявлений аутоиммунных факторов тромботического риска приобретенного генеза [29, 72]. Вторичная роль проявлений антифосфолипидного синдрома, вероятно, имеет в основе патогенеза появления циркулирующих аутоантител к анионным и нейтральным фосфолипидам, а также так называемого волчаночного антикоагулянта.

Непосредственными механизмами реакции иммунной системы и развитие тромбинемии являются иммунный ответ на появление в крови аутоантигенов в виде активированных факторов свертывания крови. Независимо от причины, вызвавшей гиперактивность и активацию каскада свертывания, селективное развитие циркуляции в крови ВА может быть из-за причины участия фосфолипидов, а также тромбоцитарного 3 фактора (PF3) в активации тромбиногенеза в результате чего формируется теназный и протромбиназный комплекс.

Из генетических полиморфизмов системы гемостаза самыми тромбогенными считаются мутации протромбина FII G20210A (G>A) и фактора Лейдена FV Leiden R506Q (G>A). Мутация FII является аутосомно-доминантной, сочетание этих мутаций, в том числе с другими полиморфизмами практически всегда приводят к активации свертывания крови и персистирующей тромбинемии.

Наличие генетической тромбофилии и АФС значительно повышает риск ранних и поздних потерь беременности, преэклампсии, задержки роста плода, отслойки плаценты и венозных тромбоэмболий. Учитывая изначальный гиперкоагуляционный фон, обусловленный гестационной адаптацией и дополнительной гормональной стимуляцией в программе ЭКО, риск осложненного течения беременности становится катастрофически высоким, особенно при развитии многоплодной беременности. Поэтому выявление скрытой тромбофилии до наступления беременности (в рамках прегравидарной подготовки) или на самых ранних сроках после ЭКО является критически важным.

Генетические полиморфизмы и циркуляцию АФА принято считать прогностическими критериями у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Гомозиготные мутации FII и FV Leiden, а также сочетание гетерозиготных вариантов и дефицит антитромбина – тромбофилии высокого тромботического риска и АФС требуют проведения противотромботической профилактики при наступлении беременности с помощью ЭКО в течение всего периода гестации.

Одной из задач диссертационного исследования была оценка частоты и спектра антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у пациенток с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом и у беременных двойней после ЭКО с осложненным течением беременности [22].

Генетические формы тромбофилии выявлены у 15,4% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 20,8% с осложненным течением беременности двойней после ЭКО. У 42,3% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 37,5% беременных с осложненным течением многоплодной беременности после ЭКО были выявлены антифосфолипидные антитела.

Высокие и умеренные титры критериальных антифосфолипидных антител 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%; IgG к кардиолипину IgG у 13,5% и 4,2%; IgG к  $\beta$ 2-гликопротеину I у 11,5% и 8,3%, IgM к кардиолипину и/или  $\beta$ 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 антифосфолипидные антитела: IgG/IgM к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбину в высоких и средних титрах диагностированы 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 ( $p>0,05$ ).

Раннее выявление генетических причин, признаков АФС и ВА являются критериями для формирования показаний к расширенному обследованию и назначению профилактической коррекции на протяжении гестационного процесса. Пациентки с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и положительными тестами на АФА и генетическую тромбофилию высокого тромботического риска, составили группу 2 ( $n=26$ ) нашего исследования. Пациенткам этой группы в течение всего срока беременности проводилась противотромботическая профилактика антикоагулянтами (НМГ).

Интересно, что 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.

Таким образом, система гемостаза является ключевым патогенетическим звеном, связывающим ЭКО, плацента-опосредованные осложнения беременности, тромбозы и неблагоприятные перинатальные исходы. Оценка состояния системы гемостаза у пациенток, планирующих беременность с помощью ЭКО и у беременных после ЭКО, особенно при отягощенном анамнезе, является важным элементом прегравидарной подготовки и ведения беременности, направленным на профилактику осложнений и рождение здорового ребенка.

Активация системы гемостаза в случаях наступления многоплодной беременности в программах ЭКО может достигать чрезмерно высокого

потенциала, что повышает риск срыва адаптации [8, 13, 17, 29]. Сочетание трех факторов – многоплодия, ЭКО и наличия анамнеза гестационных сосудистых осложнений создает уникальный, синергичный патогенетический механизм, многократно увеличивающий риск жизнеугрожающих осложнений для матери и плодов. Нарушения гемостаза у этой категории пациенток носят многоуровневый характер, что создает «гиперкоагуляционный фон» максимальной интенсивности. Патологическая гестационная адаптация угрожает развитием осложнений во время беременности, включая коагулопатические кровотечения в родах и при преждевременной отслойке плаценты [2, 8].

В последние годы неоднократно показано, что частота наступления беременности в программах ЭКО не зависит от числа переносимых в полость матки эмбрионов, но перенос двух и более эмбрионов повышает риск многоплодной беременности и ее осложненного течения, что может ухудшать перинатальные показатели. В связи с этим актуально разработка наиболее безопасных и экономически эффективных методов лечения пар с нарушением фертильности, что сформировало направления для исследований. Приказом Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» законодательно регламентировано допустимое число (не более двух) переносимых в полость матки эмбрионов при ЭКО. Пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом показан селективный перенос одного эмбриона. Но доля многоплодных беременностей, полученных в программах ЭКО, продолжает оставаться высокой (около 14%) по сравнению с самопроизвольно наступившими многоплодными беременностями (1,2–3,0 %) [23, 139].

Основными препаратами для коррекции гиперкоагуляции у беременных и профилактики тромботических осложнений являются гепарины [8, 40, 75, 114]. Преимуществами в этой группе препаратов обладает фракционированный низкомолекулярный гепарин, благодаря высокой эффективности, безопасности для плода (не проникает через плацентарный барьер), низкого риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопороза по сравнению с

нефракционированным гепарином (НФГ), удобству применения (1–2 инъекции в день).

Важно подчеркнуть, что применение профилактических доз НМГ не требует динамического контроля показателей гемостаза (определения анти-Ха активности и уровня D-димера), что позволяет проводить терапию в амбулаторных условиях в течение необходимого (длительного) периода [12].

Применение НМГ при беременности в группах риска снижает частоту тромбозов и тромбоземболий и повторных акушерских осложнений, таких как преэклампсия, ПОНРП, задержка роста плода и потеря беременности после 20 недель, что подтверждают многие рандомизированные исследования [102, 111, 141]. Но, несмотря на накопленный положительный опыт российских и зарубежных ученых и десятилетия исследований, применение НМГ в целях профилактики плацента-ассоциированных патологических состояний не имеет официального одобрения. При применении НМГ важными продолжают оставаться вопросы выбора дозы препарата, адекватности использования профилактических доз; целесообразности и необходимости лабораторного контроля при длительном применении препарата в различных клинических когортах.

При применении НМГ в группе 2 в вопросе выбора дозы препарата мы придерживались персонифицированного подхода. Доза определялась с учетом результатов гемостазиологического исследования: наличия или отсутствия тромбофилии и отклонений показателей общеоценочных тестов, уровня антикоагулянтов, агрегации тромбоцитов и маркеров тромбофилии при первом исследовании и их динамике на фоне применения препарата. Результаты проводимой терапии оценивались по динамике маркеров активации гемостаза и клиническому течению беременности. Сравнивались с группами 1, 3, 4, С1 и С2. Промежуточная оценка состояния системы гемостаза проводилась во II и III триместрах – в контрольных точках нашего исследования. Проводимый контроль показателей гемостаза с оценкой анти-Ха, D-димера и Протеин С глобал теста позволил обеспечить достаточную антикоагуляцию, обосновать необходимость повышения дозы НМГ, эффективно профилактировать тромботические

осложнения и обеспечить в целом благоприятное развитие беременности и перинатальные исходы. Не было ни одного случая тромбоза, в том числе у пациенток с тромботическими эпизодами в анамнезе.

Таким образом, контролируемая антикоагулянтная терапия при беременности двойней после ЭКО позволяет оптимизировать ведение беременности, в группах высокого риска тромбоэмболических осложнений минимизировать акушерские осложнения (тяжелой ПЭ, задержки роста плода).

Сравнение течения гестационного процесса по группам (в группах 2, 3, 4 и 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 ( $p=0,010$ ).

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%,  $p > 0,05$ .

Тесты оценки риска осложнений беременности при применении антикоагулянтной терапии, Хи-квадрат, критерий Фишера, показали аналогичные результаты. Риск осложненного течения беременности был достоверно ниже в случаях применения контролируемой антикоагулянтной терапии в течение всего

периода гестации: для нарушения маточно-плацентарного кровотока и задержки роста плода  $p < 0,05$ , для преэклампсии  $p < 0,1$ .

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 [8].

В нашем наблюдении было 34 случая развития преэклампсии при многоплодной беременности (26 у беременных после ЭКО и 8 при беременности двойней без ЭКО).

Изменение функции эндотелия, дисфункцию и его прокоагулянтную активность характеризует фактор фон Виллебранда. При гормональной стимуляции суперовуляции и последующем переносе эмбриона в полость матки прокоагулянтная активность эндотелия усиливается, что сопровождается высвобождением фактора фон Виллебранда, который активирует тромбоциты и запускает коагуляционный каскад. Таким образом, уже с ранних сроков индуцированной беременности фактор Виллебранда повышается, определяя изменения в системе vWF/ADAMTS-13, даже в отсутствие СГЯ [28].

Анализ изменений в системе фактор фон Виллебранда – ADAMTS-13, возникающих при одноплодной и многоплодной беременности показал, что

повышение vWF в большей степени выражено при беременности двойней [28], наблюдаемые при повышении фактора фон Виллебранда снижение активности и уровня ADAMTS-13, вероятно, связаны с подавлением излишней активности фактора фон Виллебранда.

Уже после переноса эмбриона в программе ЭКО и при одноплодной, и при многоплодной индуцированной беременности уровень vWF повышался, ADAMTS-13 снижался в сравнении с уровнями до начала программы ВРТ ( $p < 0,05$ ). В I триместре при одноплодной беременности медиана фактора фон Виллебранда была на уровне 1,222 (95% ДИ 1,131–1,238) Ед/мл, что было статистически выше медианы показателя при неиндуцированной беременности ( $p < 0,001$ ). Еще выше были значения vWF при беременности двойней: медиана в I триместре была на уровне 1,309 Ед/мл, что было выше, чем у пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО ( $p = 0,0495$ ) и многоплодной беременностью без ЭКО (1,073 Ед/мл,  $p < 0,001$ ). Повышение уровня фактора фон Виллебранда продолжалось во втором и третьем триместрах беременности. Тенденция к более высоким значениям отмечена у пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО [28].

Медианы антигена и активности ADAMTS-13 при дихориальной диамниотической беременности с ранних сроков беременности были ниже значений до начала стимуляции овуляции. Отношение vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag, отражающего изменения в оси vWF/ADAMTS-13 на фоне повышения фактора фон Виллебранда и снижения ADAMTS-13, с прогрессированием беременности повышалось, более значимо при беременности двойней после ЭКО [28].

Повышение уровня vWF:Ag и отношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag, характеризующих нарастание признаков эндотелиальной дисфункции и склонности к микроангиопатии, свидетельствуют о риске развития гестационных и тромботических осложнений, который более высокий при многоплодной беременности [28, 69].

Учитывая роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии, был проведен сравнительный анализ показателей оси vWF/ADAMTS-13 у беременных

после ЭКО с физиологическим течением многоплодной (группа 1; n=34) и одноплодной (группа С1; n=34) беременности 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 третьем 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 отмечено большая выраженность снижения активности и уровня металлопротеиназы ADAMTS-13 при прогрессировании беременности. В первом триместре различия в уровне 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 ( $p < 0,0001$ ).

Благоприятное развитие гестационного процесса при индуцированной беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом на фоне применяемой антикоагулянтной терапии, на наш взгляд, можно объяснить положительными эффектами гепарина на ранние этапы развития беременности. НМГ реализуют свои терапевтические эффекты не только через прямое влияние на коагуляционный каскад и снижение коагуляционного потенциала, но и через противовоспалительные реакции, реализуемые через эндотелий. Эти реакции включают снижение выделения провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин (англ. interleukin, IL) IL-6; подавление экспрессии рецепторов адгезии

эндотелиальными клетками и моноцитами; миграции лейкоцитов к очагу повреждения и нетоза. НМГ способны влиять практически на все этапы трансмиграции лейкоцитов и их адгезию к воспаленному эндотелию. Отмечается также эффект снижения активности системы комплемента (в особенности C5a фрагмента) [64, 101, 103, 121].

У пациенток с антифосфолипидным синдромом НМГ конкурентно ингибируют связывание  $\beta 2$ -гликопротеина 1 (англ.  $\beta 2$ -glycoprotein 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.

Наращение 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 отличалась по выраженности от одноплодной беременности, но в случаях адекватной антикоагуляции соответствовала диапазону колебаниям значений у пациенток группы сравнения с неосложненным течением беременности.

Как уже было отмечено ранее, если препарат НМГ применяется в профилактической дозе, определение анти-Ха активности и уровня D-димера, не требуется. Это важный момент в проведении терапии в период беременности, позволяющий сочетать эффективность, безопасность и удобство при длительном использовании в амбулаторных условиях. Но для пациенток из группы высокого риска тромботических осложнений, имеющих генетическую тромбофилию высокого риска (тяжелый дефицит антитромбина III, 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 на протяжении всего гестационного процесса может быть недостаточным. Использование терапевтических доз подчеркивает актуальность оценки параметров гемостаза при проведении противотромботической терапии в период гестации. Необходимость повышения дозы и ее эффективность оценивались по динамике маркеров тромбофилии (анти-Ха, D-димер и Протеин С глобал тест). Особое внимание следует уделить пациенткам с морбидным ожирением, которым требуется подбор дозы, ее коррекция и контроль анти-Ха активности в период гестации, а также пациенткам с СГЯ.

В нашей работе применение НМГ в группах высокого риска позволило оптимизировать ведение беременности и избежать тромбоэмболических, а также тяжелых акушерских осложнений (тяжелой ПЭ, отслойки плаценты) и перинатальных потерь. Полученные результаты, на наш взгляд, были определены грамотной оценкой в каждом конкретном случае, степени изменений активности системы гемостаза и риска срыва гестационной адаптации в условиях гормональной стимуляции и прогрессирования беременности после ЭКО.

Таким образом, оценка показателей системы гемостаза у пациенток, планирующих беременность с помощью ЭКО, позволяет оценить риск осложненного течения беременности, обосновать проведение профилактики тромботических и гестационных осложнений применением антикоагулянтов и антиагрегантов и перевести беременность из категории «высокого риска» в категорию «управляемой» путем назначения патогенетически обоснованной терапии. Комплексная оценка показателей общеоценочных тестов, агрегационной активности тромбоцитов, антикоагулянтного звена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови в динамике при дородовом наблюдении пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО помогает контролировать риск осложнений и адекватность проводимой терапии антикоагулянтами и антиагрегантами и ее безопасность, что становится критически важным для успешного вынашивания беременности.

## ВЫВОДЫ

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

2. 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.

3. Генетические формы тромбофилии выявлены у 15,4% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 20,8% с осложненным течением беременности двойней после ЭКО. Критериальные антифосфолипидные антитела – у 21,2% пациенток с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом и 16,7% с осложненным течением многоплодной беременности после ЭКО ( $p=0,690$ ).

4. 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.

5. Контролируемая антикоагулянтная терапия при беременности двойней после ЭКО позволяет оптимизировать ведение беременности, в группах высокого риска избежать тромбоемболические 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

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

НФГ – нефракционированный 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

РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

ТВ – тромбиновое время

ТГТ – тест генерации тромбина

тр – триместр

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТЭГ – тромбоэластография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УП – угроза прерывания беременности

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

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

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктазы

PAI-1 – ингибитора активатора плазминогена-1

RR – отношение рисков

TAFI – тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза

vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда

WHO – World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения

$\beta$ 2-GP I –  $\beta$ 2-гликопротеин I

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсланбекова, М. О. Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Арсланбекова Мадина Османовна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2021. – 158 с.
2. Венозные и артериальные тромбозы в программах ВРТ: эпидемиология и превентивные стратегии / Ф. Э. Ягубова, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19. – № 3. – С. 377-388. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.656.
3. Влияние многоплодной беременности после ЭКО на функциональное состояние системы гемостаза: новые взгляды и гипотезы / Ф. Э. Ягубова, Д. Х. Хизроева, Н. В. Самбурова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 110-119. – DOI: 10.20953/1726-1678-2025-2-110-119.
4. Влияние наследственных и приобретенных тромбофилий на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий / И. В. Насхлеташвили, Е. А. Калинина, Е. А. Коган, А. Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2.
5. Гашимова, Н. Р. кызы. Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести : специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология» ; 3.1.21. «Педиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Гашимова Нилуфар Рамиль кызы; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 112 с.
6. Годзоева, А. О. Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. О. Годзоева, И. Е.

Зазерская, В. С. Власов // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 6-11. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-6-11.

7. Григорьева, К. Н. Особенности функционирования оси ADAMTS13/vWF в системе мать-плод : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Григорьева Кристина Николаевна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 102 с.

8. Значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии при беременности после ЭКО у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Ф. Э. Ягубова, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2026. – Т. 20. – № 1. – С. 130-145. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.707.

9. Инновационные подходы к оценке факторов риска, диагностике и лечению неонатальных тромбозов / А. Д. Макацария, А. В. Воробьев, Ф. Э. Ягубова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – Т. 18. – № 3. – С. 382-400.

10. Калашников, С. А. Беременность, роды и перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Калашников Сергей Аркадьевич; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 282 с.

11. Калашникова, С. А. Течение и исходы многоплодной беременности, наступившей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / С. А. Калашникова, Л. Г. Сичинава // Акушерство и Гинекология. – 2020. – №10. – DOI: 10.18565/aig.2020.10.71-77.

12. Клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия – 2022-2023-2024 (14.02.2022). – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 66 с. – URL: [http://disuria.ru/\\_ld/11/1153\\_kr22O22MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22O22MZ.pdf). [Дата обращения: 15.09.2025].

13. Клиническое значение оценки особенностей адаптационных изменений гемостаза при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / Ф. Э. Ягубова, В. О. Бицадзе, Н. В. Самбунова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18. – № 2. – С. 189-199. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep. 2024.507.
14. Корсак, В. С. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2023 год / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2025. – № 31(6). – С. 6-22. – DOI: 10.17116/repro2025310616.
15. Лучко, С. А. Многоплодие после применения методов вспомогательной репродукции. Спорные вопросы. Медицинские новости / С. А. Лучко, С. И. Михалевич // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Беларуси. – 2018. – № 4. – С. 21-23.
16. Макацария, Н. А. Клиническое значение контроля маркеров эндотелиопатии, воспаления и системы гемостаза в прогнозировании и профилактике осложненного течения многоплодной беременности : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Макацария Наталия Александровна; ГОУВПО «Московская медицинская академия». – Москва, 2012. – 161 с.
17. Мартынова, А. Е. Возможности прогнозирования эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий / А. Е. Мартынова // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 9. – DOI: 10.18565/aig.2022.9.26-32.
18. Момот, А. П. Изменения системы гемостаза в цикле ЭКО и их влияние на эффективность процедуры / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Л. П. Цывкина // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 4(8). – С. 77-81. – DOI: 10.31684/2541-8475.2017.4(8).77-81.
19. Момот, А. П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом / А. П. Момот, И. В. Лыдина, О. Г. Борисова // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18. – № 6. – С. 47-55.

20. Николаева, М. Г. Насколько велик риск развития тромбоза в программах ЭКО? / М. Г. Николаева, А. А. Смирнова // Проблемы репродукции. – 2022. – Т.28. – № 2. – С. 86-95. – DOI: 10.17116/repro20222802186.
21. Новосартян, М. Г. Прогнозирование рисков развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Новосартян Маргарита Геннадиевна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Краснодар, 2020. – 110 с.
22. 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 Эсмירה Афлатуновна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 145 с.
23. Особенности течения многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / К. И. Лаврентьева, Н. С. Трифонова, Э. В. Жукова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – № 22(3). – С. 5-10. – DOI: 10.20953/1726-1678-2023-3-5-10.
24. Оценка фибрин-мономера и D-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. О. Годзоева, И. Е. Зазерская, В. С. Власов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № (9). – С. 73-81. – DOI: 10.18565/aig.2020.9.73-81.
25. Повторные неудачи ЭКО, тромбозы и тромбофилия / Д. Х. Хизроева, А. С. Антонова, Е. С. Егорова, Н. А. Макацария // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – № 17(6). – С. 792-800. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467.
26. Преждевременные роды при многоплодной беременности после ЭКО с использованием аутологичных и донорских ооцитов / Н. С. Трифонова, Л. С.

Александров, Э. В. Жукова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. – № 6. – С. 13-20. – DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-13-20.

27. Прогностическое значение показателей системы гемостаза для исходов экстракорпорального оплодотворения / О. П. Томилина, А. П. Момот, И. В. Молчанова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 60(9). – С. 61.

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

29. Тромбофилия и тромбозэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / С. В. Акиншина, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 8(2). – С. 89-96.

30. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение / К. Н. Григорьева, Н. Р. Гашимова, В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – № 17(1). – С. 127-137. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388.

31. 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.

32. Что изменилось за год в профилактике венозных тромбозэмболических 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.

33. Шерстобитов, А. В. Многоплодная беременность: актуальность, риски и современные принципы ведения / А. В. Шерстобитов, Ю. А. Семёнов, А. Г. Сычугов // Современные проблемы науки и образования. – 2026. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=34464> (дата обращения: 12.04.2026). – DOI: 10.17513/spno.34464.
34. ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preeclampsia / P. N. Alpoim, K. B. Gomes, L. C. Godoi [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2011. – Vol. 412. – № 23-24. – P. 2162-2166. – DOI: 10.1016/j.cca.2011.07.030.
35. Al-Husban, N. Post-Partum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in a Patient with known Idiopathic (Immune) Thrombocytopenic Purpura: a case report and review of the literature / N. Al-Husban, O. Al-Kuran // J. Med. Case Rep. – 2018. – Vol. 12. – № 1. – DOI: 10.1186/s13256-018-1692-1.
36. Alterations in the von Willebrand factor/ADAMTS-13 axis in preeclampsia / L. Neave, M. Thomas, R. de Groot [et al.] // J Thromb Haemost. – 2024. – Vol. 22. – № 2. – P. 455-465. – DOI: 10.1016/j.jtha.2023.10.022.
37. Ananth, C. V. Epidemiology of twinning in developed countries / C. V. Ananth, S. P. Chauhan // Semin Perinatol. – 2012. – № 36(3). – P. 156-161.
38. Antiphospholipid Antibodies in Pregnancy: Maternal and Neonatal Implications / J. C. Gris, F. Guillotin, M. Chéa [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 2023. – № 49. – P. 337-347.
39. Arterial and venous complications after fertility treatment: A French nationwide cohort study / A. Filipovic-Pierucci, A. Gabet, C. Deneux-Tharaux [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. – № 237. – P. 57-63. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.034.
40. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss / E. N. Hamulyak, L. J. Scheres, M. C. Marijnen [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – № 5(050). – P. CD012852.
41. Assessment of hemostasis in physiological pregnancy (methodic recommendations). [Oценка sostoyaniya gemostaza pri fiziologicheski protekayushchej beremennosti

- (metodicheskie rekomendacii)] / A. P. Momot, M. G. Nikolaeva, G. V. Serdyuk [et al.] // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2018. – № 18(3–2). – P. 2-37. (In Russ.).
42. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis / J. B. Qin, H. Wang, X. Sheng [et al.] // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 105. – № 5. – P. 1180-1192. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.131.
43. Assisted reproductive technology surveillance-United States. Morbidity and Mortality Weekly Report / S. Sunderam, D. M. Kissin, S. B. Crawford [et al.] // *Surveillance Summaries*. – 2002. – Vol. 63. – № 10. – P. 1-28.
44. Barcellona, D. Hormones and thrombosis: the dark side of the moon / D. Barcellona, E. Grandone, F. Marongiu // *Blood Transfus*. – 2024. – № 22(1). – P. 46-54. – DOI: 10.2450/BloodTransfus.535.
45. Basic clinical and pathogenetic aspects of developing the complications during multiple pregnancies / V. I. Boiko, A. V. Boychuk, I. M. Nikitina [et al.] // *Wiad Lek*. – 2019. – № 72(1). – P. 52-55.
46. Biological mechanisms underlying inter-individual variation in factor VIII clearance in haemophilia / P. L. Turecek, J. M. Johnsen, S. W. Pipe [et al.] // *Haemophilia*. – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 575-583. – DOI: 10.1111/hae.14078.
47. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thromb Res*. – 2004. – № 114(5-6). – P. 409-414. – DOI: 10.1016/j.thromres.2004.08.004.
48. Castaman, G. Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease / G. Castaman // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. – 2013. – № 5. – P. e2013052. – DOI: 10/4084/MJHID.2013.052.
49. Changes in coagulation during twin pregnancies / K. Ren, Y. Wei, R. Qiao [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620983898. – DOI: 10.1177/1076029620983898.
50. Changes in the plasma microvesicle proteome during the ovarian hyperstimulation phase of assisted reproductive technology / N. Olausson, F. Mobarrez, R. Zubarev [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 13645. – DOI: 10.1038/s41598-020-70541-w.

51. Changes in von Willebrand factor and ADAMTS13 during IVF. *Blood Coagul / E. Westerlund, A. Antovic, O. Hovatta [et al.] // Fibrinolysis.* – 2011. – Vol. 22. – № 2. – P. 127-131. – DOI: 10.1097/MBC.0b013e32834363ea.
52. Chen, L. Maternal and neonatal outcomes of dichorionic twin pregnancies achieved with assisted reproductive technology: meta-analysis of contemporary data / L. Chen, Q. Dong, R. Weng // *J Assist Reprod Genet.* – 2024. – № 41(3). – P. 581-589. – DOI: 10.1007/s10815-024-03035-7.
53. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age / A. P. Momot, M. G. Nikolaeva, N. N. Yasafova [et al.] // *J Blood Med.* – 2019. – Vol. 10. – P. 255-263. – DOI: 10.2147/JBM.S212759.
54. Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies / M. Morikawa, T. Yamada, N. Turega [et al.] // *J Perinat Med.* – 2006. – № 34(5). – P. 392–397. – DOI: 10.1515/JPM.2006.078.
55. Coagulation parameters predictive of repeated implantation failure in Chinese women: a retrospective study / W. Yang, Q. Sun, Z. Zhou [et al.] // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99. – № 48. – P. e23320. – DOI: 10.1097/MD.00000000000023320.
56. Dahlbäck, B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V / B. Dahlbäck, B. Hildebrand // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1994. – Vol. 91. – № 4. – P. 1396–1400. – DOI: 10.1073/PNAS.91.4.1396.
57. Delivery and feto-neonatal outcomes of diamniotic twin pregnancies in women with no chronic disease or gestational complications: impact of mode of conception / P. Algeri, S. Ornaghi, I. Vaglio Tessitore [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – № 33. – P. 2081-2088.
58. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis / E. Westerlund, P. Henriksson, H. Wallén [et al.] // *Thromb Res.* – 2012. – Vol. 130. – № 4. – P. 649-653. – DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.024.

59. DeYoung, V. Mechanisms of ADAMTS-13 regulation / V. DeYoung, K. Singh, C. A. Kretz // *J. Thromb. Haemost.* – 2022. – Vol. 20. – № 12. – P. 2722-2732. – DOI: 10.1111/jth.15873.
60. Difference in the D-dimer rise between women with singleton and multifetal pregnancies / T. Yamada, S. Kawaguchi, N. Araki [et al.] // *Thromb Res.* – 2013. – Vol. 131. – № 6. – P. 493-496. – DOI: 10.1016/j.thromres.2013.04.029.
61. Dobbenga-Rhodes, Y. Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The Impact on Pregnancy / Y. Dobbenga-Rhodes // *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing.* – 2016. – Vol. 30. – № 1. – P. 36-44. – DOI: 10.1097/JPN.000000000000146.
62. Dziadosz, M. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review / M. Dziadosz, L. V. Baxi // *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* – 2016. – № 27(5). – P. 481-489. – DOI: 10.1097/MBC.0000000000000562.
63. Early ADAMTS13 testing associates with pre-eclampsia occurrence in antiphospholipid syndrome / V. Bitsadze, S. Bouvier, J. Khizroeva [et al.] // *Throm Res.* – 2021. – № 203. – P. 101-109.
64. 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. 1082-1890. – DOI: 10.1093/biolre/i0y127.
65. 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. Lin, H. Yang, Zh. Xu [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2023. – № 541(1). – P. 117265. – DOI: 10.1016/j.cca.2023.117265.
66. Factors VIII and Von Willebrand levels in women undergoing assisted reproduction: Are their levels associated with clinical pregnancy outcome? / M. Attanasio, M. Cirillo, M. E. Coccia [et al.] // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 12. – № 1. – P. e2020058. – DOI: 10.4084/MJHID.2020.058.

67. Ferrari, S. ADAMTS-13: von Willebrand Factor-Cleaving Protease / S. Ferrari, H. Rottensteiner, F. Scheiflinger. – Handbook of Proteolytic Enzymes, Elsevier, 2013. – P. 1199-1206. – DOI: 10.1016/b978-0-12-382219-2.00268-4.
68. Fibrinogen levels in the late stage of twin pregnancy / T. Yamada, M. Morikawa, T. Yamada [et al.] // Thromb Res. – 2015. – Vol. 135. – № 2. – P. 318-321. – DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.030.
69. Functioning of the ADAMTS13/vWF axis and its clinical significance [Funkcionirovanie osi ADAMTS-13/vWF i eyo klinicheskoe znachenie] / K. N. Grigoreva, N. R. Gashimova, V. O. Bitsadze [et al.] // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2023. – № 17(1). – P. 127–137. (In Russ.). – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.388.
70. Furlan, M. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis / M. Furlan, R. Robles, B. Lämmle // Blood. – 1996. – Vol. 87. – № 10. – P. 4223–4234. – DOI: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal 87104223.
71. Găman, A. M. Deficiency Of Antithrombin III (AT III) - Case Report and Review of the Literature / A. M. Găman, G. D. Găman // Curr Health Sci J. – 2014. – Vol. 40. – № 2. – P. 141–143. – DOI: 10.12865/CHSJ.40.02.12.
72. Garcia, D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome / D. Garcia, D. Erkan // N Engl J Med. – 2018. – № 378(21). – P. 2010-2021.
73. Gavriilaki, E. Complemetopathies and precision medicine / E. Gavriilaki, R. A. Brodsky // J Clin Invest. – 2020. – № 9(05). – P. 2152-2163.
74. Genetic and hemostasiological predictors of IVF pregnancy / I. V. Dankova, M. O. Aleksandrovna, T. T. Borisovna [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2017. – № 33(1). – P. 32-35. – DOI: 10.1080/09513590.2017.1404237.
75. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S. M. Bates, S. Middeldorp, M. Rodger [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2016. – № 41(1). – P. 92-128. – DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0.

76. Gurunath, S. Assisted Reproductive Techniques in a Patient with History of Venous Thromboembolism: A Case Report and Review of Literature / S. Gurunath, S. Vinekar, R. Biliangady // *J Hum Reprod Sci.* – 2018. – № 11(2). – P. 193-197. – DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_58\_17.
77. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – № 4. – P. 718-727. – DOI: 10.1160/TH09-10-0704.
78. HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura or both: appraising the complex association and proposing a stepwise practical plan for differential diagnosis / M. K. Ramadan, D. A. Badr, M. Hubeish [et al.] // *J Hematol.* – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 32-37. – DOI: 10.14740/jh347w.
79. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium / A. Gerhardt, R. E. Scharf, I. A. Greer, R. B. Zotz // *Blood.* – 2016. – № 128(19). – P. 2343-2349. – DOI: 10.1182/blood-2016-03-703728.
80. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss / N. Ahangari, M. Doosti, N. Mousavifar [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – Vol. 300. – № 3. – P. 777-782. – DOI: 10.1007/S00404-019-05224-7.
81. High maternal serum estradiol in first trimester of multiple pregnancy contributes to small for gestational age via DNMT1-mediated CDKN1C upregulation / X. L. Hu, S. Shi, N. N. Hou [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2022. – Vol. 29. – № 4. – P. 1368-1378. – DOI: 10.1007/s43032-021-00735-8.
82. High prevalence of thrombophilic risk factors in patients with central retinal artery occlusion / R. Dziedzic, L. Zaręba, T. Iwaniec [et al.] // *Thromb. J.* – 2023. – Vol. 21. – № 1. – DOI: 10.1186/s12959-023-00525-z.
83. Histone-induced thrombotic thrombocytopenic purpura in adamts13 <sup>-/-</sup> zebrafish depends on von Willebrand factor / L. Zheng, M. S. Abdelgawwad, D. Zhang [et al.] // *Haematologica.* – 2020. – Vol. 105. – № 4. – P. 1107-1119. – DOI: 10.3324/haematol.2019.237396.

84. Hoirisch-Clapauch, S. The Fibrinolytic System in Peripartum Depression / S. Hoirisch-Clapauch // *Semin Thromb Hemost.* – 2023. – № 49. – P. 382-390. – DOI: 10.1055/s-0042-1756194.
85. Hormonal therapies and venous thrombosis: Estrogen matters! / L. Morimont, M. D. Creinin, U. Gaspard [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2023. – № 7(1). – P. 100021. – DOI: 10.1016/j.rpth.2022.100021.
86. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study / G. T. Gerotziafas, P. Van Dreden, E. Mathieu d'Argent [et al.] // *Thrombosis Journal.* – 2017. – № 15. – P. 9. – DOI: 10.1186/s12959-017-0131-7.
87. Impact of the von Willebrand factor-ADAMTS-13 axis on the risk of future venous thromboembolism / M. S. Edvardsen, E. S. Hansen, T. Ueland [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2023. – № 21(5). – P. 1227-1237. – DOI: 10.1016/j.jtha.2023.01.024.
88. In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis / Medical Advisory Secretariat // *Ont Health Technol Assess Ser.* – 2006. – № 6(18). – P. 1-63.
89. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography / M. J. P. Harnett, K. Bhavani-Shankar, S. Datta [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2002. – Vol. 95. – № 4. – P. 1063-1066. – DOI: 10.1213/00000539-200210000-00050.
90. In vitro Fertilization Procedures with Embryo Transfer and Their Association with Thrombophilia, Thrombosis and Early Antithrombotic Treatments / P. Di Micco, V. Russo, D. Mastroiacovo [et al.] // *Journal of Blood Medicine.* – 2020. – № 11. – P. 185-190. – DOI: 10.2147/JBM.S248988.
91. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study / P. Henriksson, E. Westerlund, H. Wallén [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – P. 7892. – DOI: 10.1136/BMJ.E8632.
92. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study / N. Olausson, A. Discacciati, A. I. Nyman [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – № 8. – P. 1965-1973. – DOI: 10.1111/jth.14840.

93. Increased ADAMTS-13 proteolytic activity in rat hepatic stellate cells upon activation in vitro and in vivo / M. Niiya, M. Uemura, X. W. Zheng [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – № 5. – P. 1063-1070. – DOI: 10.1111/J.1538-7836.2006.01893.X.
94. Increased D-dimer levels in twin gestation / J. Bar, D. Blickstein, M. Hod [et al.] // *Thromb Res.* – 2000. – № 98(6). – P. 485-489. – DOI: 10.1016/s0049-3848(00)00187-0.
95. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia / A. Molvarec, J. Rigó, T. Bőze [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2009. – № 101(2). – P. 305-311.
96. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization / A. T. Hansen, U. S. Kesmodel, S. Juul, A. M. Hvas // *Human Reproduction.* – 2014. – № 29(3). – P. 611-617. – DOI: 10.1093/humrep/det458.
97. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy / R. Arya, H. A. Shehata, R. K. Patel [et al.] // *Br J Haematol.* – 2001. – № 115(1). – P. 153-155. – DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03081.x.
98. Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and cost analysis / K. C. Wormer, A. A. Jangda, F. A. El Sayed [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* – 2018. – Vol. 224. – P. 117-124. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.028.
99. James, A. H. Case-based discussion on the implications of exogenous estrogens in hemostasis and thrombosis: the obstetrician's view / A. H. James // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2019. – № 2019(1). – P. 148-151. – DOI: 10.1182/hematology.2019000071.
100. Liu, J. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy / J. Liu, E. Yuan, L. Lee // *Clin Chim Acta.* – 2012. – № 413(1-2). – P. 258-261. – DOI: 10.1016/j.cca.2011.09.046.
101. LMWH inhibits TNF- $\alpha$  and IL-6 in placental villous explants and its effects are attenuated by TLR-4/NF- $\kappa$ B p65 blocking in JEG-3 cells / N. Zhang, Y. Zhan, P. Shi [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2018. – Vol. 11. – № 2. – P. 674-683.

102. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials / M. A. Rodger, J.-C. Gris, J. I. P. de Vries [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10060. – P. 2629-2641. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
103. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia / K. McLaughlin, D. Baczyk, A. Potts [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – № 69(1). – P. 180-188.
104. Majumder, R. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives / R. Majumder, T. Nguyen // *Curr Opin Hematol*. – 2021. – № 28(05). – P. 339-344.
105. Makris, M. Thrombophilia: Grading the risk / M. Makris // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – № 21. – P. 5038-5039. – DOI: 10.1182/BLOOD-2009-02-203281.
106. Mammen, E. F. Activation of purified prothrombin to autoprothrombin I or autoprothrombin II (platelet cofactor II or autoprothrombin II-A) / E. F. Mammen, W. R. Thomas, W. H. Seegers // *Thromb Diath Haemorrh*. – 1960. – Vol. 5. – № 02. – P. 218-249. – DOI: 10.1055/S-0038-1654921/ID/JR1654921-5/BIB.
107. Maternal and neonatal outcomes in dichorionic diamniotic twin pregnancies: a comparison between assisted reproductive technology and spontaneous conception / G. B. Uluutku Bulutlar, E. Bulutlar, B. Parlak Somuncu [et al.] // *Ginekol Pol*. – 2025. – Vol. 96. – № 7. – P. 553-560. – DOI: 10.5603/gpl.103514.
108. Maternal and newborn characteristics – A comparison between healthy and thrombophilic pregnancy / M. Samfireag, O. Potre, C. Potre [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – № 10. – P. 2082. – DOI: 10.3390/life13102082.
109. Maternal and perinatal outcomes in primiparous singleton pregnancies conceived with assisted reproductive technology in British Columbia / R. Eckler, Y. D. Liu, A. Pooni [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2023. – № 291. – P. 106-111. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.10.010.
110. Maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies following assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis involving 802 462 pregnancies / Sh. Marleen, W. Kodithuwakku, R. Nandasena [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2024. – № 30(3). – P. 309-322. – DOI: 10.1093/humupd/dmae002.

111. Momot, A. P. Effects of low-molecular heparin on pregnant women with factor V mutation (GA genotype) / A. P. Momot, M. G. Nikolaeva, M. S. Zainulina // *J Hematol Blood Transfus Disord.* – 2018. – № 5. – P. 20. – DOI: 10.24966/HBTD-2999/100020(6).
112. Monden, C. Twin Peaks: more twinning in humans than ever before / C. Monden, G. Pison, J. Smits // *Human Reproduction.* – 2021. – № 36(6). – P. 1666-1673. – DOI: 10.1093/humrep/deab029.
113. Mukhopadhyay, I. Hyperhomocysteinemia in recurrent pregnancy loss and the effect of folic acid and vitamin B12 on homocysteine levels: a prospective analysis / I. Mukhopadhyay, V. Pruthviraj, M. Biswas // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 6. – № 6. – P. 2258. – DOI: 10.18203/2320-1770.IJRCOG20172013.
114. Nelson, S. M. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques / S. M. Nelson // *Thrombosis Research.* – 2009. – Vol. 123. – № 3. – P. 8-15. – DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70127-6.
115. Nelson, S. M. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies / S. M. Nelson // *Thrombosis Research.* – 2013. – Vol. 131. – № 1. – P. 1-3. – DOI: 10.1016/S0049-3848(13)00023-6.
116. Normal cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS-13 in the absence of factor VIII in patients with severe hemophilia / J. Chen, D.W. Chung, J. Le [et al.] // *A. J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – № 9. – P. 1769-1772. – DOI: 10.1111/jth.12299.
117. Obstetric and Perinatal Outcomes of Dichorionic-Diamniotic Twin Pregnancies Conceived by IVF/ICSI Compared with Those Conceived Spontaneously / N. Duy Anh, N.T. Thu Ha, N. Khac Toan [et al.] // *Clin Ter.* – 2022. – № 173(2). – P. 155-163. – DOI: 10.7417/CT.2022.2410.
118. Obstetric anesthesia section editor In Vitro Fertilization-Induced Alterations in Coagulation and Fibrinolysis as Measured by Thromboelastography / D. J. Birnbach, M. J. P. Harnett, K. Bhavani-Shankar [et al.]. – DOI: 10.1213/01.ANE.0000026365.26181.8A.
119. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis / E. Grandone, A. Vimercati, F. Sorrentino [et

al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2022. – № 22(1). – P. 142. – DOI: 10.1186/s12884-022-04405-8.

120. Olive, M. A retrospective study of paediatric health and development following pre-implantation genetic diagnosis and screening / M. Olive, A. Lashwood, T. Solomonides // 2011 24th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). – Bristol, UK, 2011. – P. 1-7.

121. Opposing effects of low molecular weight heparins on the Release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells of asthmatics / M. D. Shastri, N. Stewart, M. Eapen [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. e0118798. – DOI: 10.1371/journal.pone.0118798.

122. Pabinger, I. Thrombophilia and its impact on pregnancy / I. Pabinger // Thromb Res. – 2009. – Vol. 123. – № 3. – P. S16-S21. – DOI: 10.1016/S0049-3848(09)70128-8.

123. Pelcovits, A. Factor XIII deficiency: a review of clinical presentation and management / A. Pelcovits, F. Schiffman, R. Niroula // Hematol Oncol Clin North Am. – 2021. – Vol. 35. – № 06. – P. 1171-1180.

124. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / D. S. Santana, C. Silveira, M. L. Costa [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 449. – DOI: 10.1186/s12884-018-2082-9.

125. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations / F. Fakhouri, L. Roumenina, F. Provot [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2010. – № 21(5). – P. 859-867. – DOI: 10.1681/ASN.2009070706.

126. Pregnancy outcomes of monochorionic diamniotic and dichorionic diamniotic twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology and conceived naturally: a study based on chorionic comparison / S. Liu, Q. Xu, J. Qian [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2024. – № 24(1). – P. 337. – DOI: 10.1186/s12884-024-06521-z.

127. Pregnancy-related venous thrombosis: comparison between spontaneous and ART conception in an Italian cohort / M. Villani, F. Dentali, D. Colaizzo [et al.] // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5. – № 10. – DOI: 10.1136/BMJOPEN-2015-008213.

128. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis / F. N. Croles, K. Nasserinejad, J. J. Duvekot [et al.] // *BMJ*. – 2017. – № 359. – P. j4452. – DOI: 10.1136/bmj.j4452.
129. Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis / E. Papadimitriou, G. Bouzios, A. G. Mathioudakis [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17. – № 7. – DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0260759.
130. Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus Statement / A. N. Nicolaides, J. Fareed, A. K. Kakkar [et al.] // *International Angiology*. – 2013. – Vol. 32. – № 2. – P. 111-260.
131. Prolonged activation of the coagulation system during in vitro fertilization cycles / Y. Cohen, T. Tulandi, B. Almog [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2017. – № 216. – P. 111-115. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.021.
132. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family / K. Fujikawa, H. Suzuki, B. McMullen, D. Chung // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – № 6. – P. 1662-1666. – DOI: 10.1182/blood.v98.6.1662.
133. Relationship Between Estradiol and Hemostasis Determined Through Thromboelastography Profile in Controlled Ovarian Stimulation Cycles / W. Permadi, M. A. Ritonga, H. Bayuaji [et al.] // *Journal of Blood Medicine*. – 2021. – Vol. 12. – P. 361-368. – DOI: 10.2147/JBM.S293434.
134. Ridker, P. M. Ethnic Distribution of Factor V Leiden in 4047 Men and Women / P. M. Ridker // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – № 16. – P. 1305. – DOI: 10.1001/JAMA.1997.03540400055031.
135. Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val34Leu: The impact of fibrinogen concentration / A. Dossenbach-Glaninger, M. van Trotsenburg, C. Oberkanins, J. Atamaniuk // *J Clin Lab Anal*. – 2013. – Vol. 27. – № 6. – P. 444-449. – DOI: 10.1002/JCLA.21626.

136. Rizwan, N. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy / N. Rizwan, R. M. Abbasi, R. Mughal // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2010. – Vol. 22. – № 2. – P. 105-107.
137. Rova, K. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles / K. Rova, H. Passmark, P. G. Lindqvist // *Fertil Steril*. – 2012. – Vol. 97. – № 1. – P. 95-100. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.038.
138. Sadler, J. E. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura / J. E. Sadler // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – № 1. – P. 11-18. – DOI: 10.1182/blood-2008-02-078170.
139. SMFM Special Statement: State of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance / K. L. Grantz, T. Kawakita, Y. L. Lu [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 221. – № 2. – P. B2-B12. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.013.
140. Stenflo, J. Amino acid sequence of the heavy chain of bovine protein C / J. Stenflo, P. Fernlund // *J. Biol. Chem*. – 1982. – Vol. 257. – № 20. – P. 12180-12190. – DOI: 10.1016/s0021-9258(18)33697-4.
141. The ART of thromboprophylaxis in prevention of gestational VTE / E. Grandone, D. Barcellona, M. Intriari [et al.] // *Semin Thromb Haemost*. – 2023. – № 49(04). – P. 330-336.
142. The effect of hormonal therapy on hemostatic parameters in in vitro fertilization / Z. Sumarac, V. Dopsay, I. Tulic [et al.] // *Jugoslav Med Biochem*. – 2004. – Vol. 23. – P. 37-42.
143. The risk of thromboembolism in relation to in vitro fertilization / V. Lattová, J. Dostál, J. Vodička, M. Procházka // *Ceska Gynekol*. – 2019. – № 84(3). – P. 229-232.
144. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins / M. Mozes, H. Bogokowsky, E. Antebi [et al.] // *Lancet*. – 1965. – № 2(7424). – P. 1213-1215. – DOI: 10.1016/s0140-6736(65)90636-7.
145. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review / M. Sennström, K. Rova, M. Hellgren [et al.] // *Act Obstet et Gynecol Scandin*. – 2017. – Vol. 96. – № 9. – P. 1045-1052. – DOI: 10.1111/aogs.13147.

146. Thrombophilia – how far and how much to investigate? / R. K. Pinjala, L. R. C. Reddy, R. P. Nihar [et al.] // *Indian J. Surg.* – 2012. – Vol. 74. – № 2. – P. 157-162. – DOI: 10.1007/s12262-011-0407-2.
147. Thrombophilia, risk factors and prevention / E. Campello, L. Spiezia, A. Adamo, P. Simioni // *Expert Rev Hematol.* – 2019. – Vol. 12. № 3. – P. 147–158. – DOI: 10.1080/17474086.2019.1583555.
148. Thromboprophylaxis in IVF. Accessed November 11, 2021. – URL: [https://www.nfog.org/files/guidelines/NFOG\\_Guideline\\_SWE\\_160116%20Thrombopr ophylaxis%20in%20IVF.pdf](https://www.nfog.org/files/guidelines/NFOG_Guideline_SWE_160116%20Thrombopr%20ophylaxis%20in%20IVF.pdf).
149. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy / C. Cui, S. Yang, J. Zhang [et al.] // *Thromb Res.* – 2017. – № 156. – P. 82-86. – DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.021.
150. Trimester-specific reference intervals of hemostasis biomarkers for healthy pregnancy / H. Xiao, W. Yu, L. Li [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* – 2023. – Vol. 83. – № 6. – P. 379-383. – DOI: 10.1080/00365513.2023.2233903.
151. Tsai, H.-M. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency / H.-M. Tsai // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2007. – Vol. 21. – № 4. – P. 609-632. – DOI: 10.1016/j.hoc.2007.06.003.
152. Venous thromboembolism in assisted reproductive technologies: comparison between unsuccessful versus successful cycles in an Italian cohort / M. Villani, G. Favuzzi, P. Totaro [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* – 2018. – Vol. 45. – № 2. – P. 234-239. – DOI: 10.1007/s11239-017-1584-z.
153. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry / E. Grandone, P. P. Di Micco, M. Villani [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2018. – № 118(11). – P. 1962–1968. – DOI: 10.1055/s-0038-1673402.
154. Von Willebrand factor/ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period / U. K. Katneni, J. C. Ibla, R. Hunt [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2019. – № 17(3). – P. 429-440. – DOI: 10.1111/jth.14374.

155. Von Willebrand factor antigen: a biomarker for severe pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura? / S. Davidesko, O. Pikovsky, K. Al-Athamen [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2023. – № 21(6). – P. 1623-1629. – DOI: 10.1016/j.jtha.2023.02.022.
156. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women / A. Sánchez-Luceros, C. E. Farías, M. M. Amaral [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 92. – № 6. – P. 1320-1326. – DOI: 10.1160/TH03-11-0683.
157. Yakovenko, E. M. In vitro fertilization and other methods of overcoming infertility [Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i drugie metody preodoleniya besplodiya] / E. M. Yakovenko, S. A. Yakovenko. – Moscow, 2016. – 280 p. (In Russ.).
158. Younis, J. S. Gestational vascular complications / J. S. Younis, A. Samueloff // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2003. – Vol. 16. – № 2. – P. 135-151. – DOI: 10.1016/S1521-6926(02)00099-3.