

**Соболева Виктория Владимировна**

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ,  
НАСТУПИВШЕЙ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ  
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

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

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Александров Леонид Семенович**

доктор медицинских наук

**Шабалина Алла Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

**Петрухин Василий Алексеевич**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

**Вавилова Татьяна Владимировна**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6 и на сайте: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_ г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Хашукоева Асият Зулчифовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Внедрение современных методов лечения бесплодия привело к значительному увеличению числа беременностей, наступивших в результате применения различных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) можно считать одним из самых выдающихся достижений XX века (Корнеева И.Е. и др., 2019; Корсак В.С. и др., 2019; Ратманов М.А. и др., 2020; Hong X. Et al., 2020).

До сих пор остается нерешенным вопрос взаимосвязи процедуры ЭКО и высокой частоты акушерских осложнений, таких как синдром гиперстимуляции яичников, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, невынашивание беременности, преждевременные роды и перинатальные потери, тромбоемболические осложнения, и проблемы здоровья будущего потомства (Горелова И.В. и др., 2018; Яковлева О.В. и др., 2018; Вавилова Т.В. и др., 2021; Подзолкова Н.М. и др., 2021; Петрухин В.А. и др., 2022).

При использовании ВРТ патогенетические механизмы высокого риска возникновения основных акушерских осложнений и репродуктивных потерь обусловлены совокупностью факторов, включающих нарушение регуляции системы гемостаза, дисфункцию эндотелия с уменьшением его антитромботических функций, а также генетически детерминированную и приобретенную тромбофилию, и влекущих за собой хроническую гипоксию и процессы ретардации плода (Макацария А.Д. и др., 2021; Петрухин В.А. и др., 2022). Так, стимуляция суперовуляции в рамках ЭКО вызывает нейроэндокринные изменения, которые способствуют нарушению кровообращения, изменению гемостазиологических параметров крови, морфофункциональных свойств клеточных элементов и гемодинамических показателей. Это, в свою очередь, становится ключевым фактором, определяющим неадекватность имплантации оплодотворенной яйцеклетки,

трансформацию спиральных артерий и плацентации (Гузов И.И. и др., 2019; Киракосян Е.В. и др., 2020; Подзолкова Н.М. и др., 2023; Regan L. et al., 2023).

Нарушения свертываемости крови, ее реологических свойств и микроциркуляции, противосвертывания и фибринолиза усиливаются в условиях проведения протоколов ЭКО (Вавилова Т.В. и др., 2020; Трифонова Н.С. и др., 2020; Heit, J.A. et al., 2018).

В связи с этим, остается актуальным поиск и разработка панелей прогностических и диагностических биомаркеров гестационных осложнений, основанных на комплексном исследовании параметров гемостаза и реологических свойств крови в разные сроки гестации, что позволит оптимизировать ведение пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на безусловный прогресс развития ВРТ, методы которых на сегодняшний день являются «золотым стандартом» в лечении бесплодия, остается открытым вопрос взаимосвязи применения программ ЭКО и высокой частоты акушерских осложнений, а также путей предотвращения гестационных осложнений при беременности после ЭКО на основании оценки изменения гемореологических и гемостазиологических биомаркеров. Подавляющее большинство данных литературы свидетельствует о повышении частоты акушерских осложнений, таких как невынашивание беременности, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, внутрипечёночный холестаз, гестационный сахарный диабет, синдром задержки роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовое кровотечение у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО (Козлов П.В. и др., 2019; Макацария А.Д. и др., 2019; Balandina A.N. et al., 2019).

Многие авторы связывают развитие акушерских осложнений с возрастом пациенток, влиянием самой процедуры ЭКО, особенностью прегравидарной подготовки и гормональной поддержки, а также наличием полностью аллогенного плода при беременности, наступившей после ЭКО с использованием

донорской яйцеклетки или по программе «Суррогатное материнство» (Григорьева, Н.А. 2020; Ратманов М.А. и др., 2020). Исследований, посвященных оценке состояния системы гемостаза в программе «Суррогатное материнство», в доступной литературе не найдено. Практически отсутствуют данные о гемореологических и гемостазиологических изменениях у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО, а также не выделены наиболее значимые показатели гемостаза для формирования групп риска развития гестационных осложнений у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО.

Таким образом, актуальной задачей и ступенью к персонализированному подходу становится поиск и разработка панелей прогностических и диагностических маркеров осложнений беременности, основанных на комплексном исследовании параметров гемостаза и реологических свойств крови в разные сроки беременности, наступившей после ЭКО с использованием собственных и донорских яйцеклеток.

### **Цель исследования**

Оптимизация прогнозирования гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после ЭКО, на основании оценки гемореологических и гемостазиологических биомаркеров.

### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности течения беременности и сравнить частоту гестационных осложнений у беременных после применения различных программ ЭКО.
2. Оценить изменения лабораторных параметров на основе проведения комплексного гемореологического и гемостазиологического обследования с выделением наиболее значимых показателей в I триместре беременности у беременных после применения различных программ ЭКО.

3. Изучить корреляционную зависимость развития гестационных осложнений и выявленных значимых реологических характеристик крови и системы гемостаза, чья беременность наступила после ЭКО.

4. Рассчитать прогностические уровни значимых показателей гемореологии и гемостаза, определяемых в I триместре беременности, и разработать предиктивную гемостазиологическую модель для формирования групп риска развития гестационных осложнений, у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

### **Научная новизна**

Проведен комплексный сравнительный анализ состояния системы гемостаза, функции эндотелия и реологических характеристик эритроцитов у женщин, чья беременность наступила после ЭКО, в разные периоды гестации.

Описаны ранее неизвестные особенности гемостазиологической картины в зависимости от использования различных программ ЭКО. Наиболее существенные изменения гемостазиологических и реологических показателей характерны для программ с донорскими и собственными ооцитами.

Впервые доказана корреляционная зависимость изменений показателей системы гемостаза в I триместре беременности с развитием гестационных осложнений (гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, синдрома задержки роста плода) у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

Для стратификации риска развития гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после ЭКО, разработана предиктивная лабораторная панель с охарактеризованными прогностическими значениями, включающая определение активности фактора свертывания VIII, плазминогена, протеина С, ADAMTS-13, уровней t-PA, фибриногена, Д-димера, VWF, а также исследование деформируемости эритроцитов и АДФ- и коллаген- индуцированной агрегации тромбоцитов в I триместре беременности.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты работы позволяют расширить представления об особенностях течения беременности и патогенетических механизмах развития акушерских осложнений у женщин, чья беременность наступила после применения различных программ ЭКО.

Уточнены характерные гемореологические и гемостазиологические профили в разные гестационные периоды у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

Определена прогностическая значимость и пороговые уровни лабораторных маркеров, определяемых в I триместре беременности после ЭКО, для формирования групп риска развития акушерских осложнений в III триместре, требующих усиленного наблюдения и проведения дополнительных лечебных мероприятий.

## **Методология и методы исследования**

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении особенностей течения беременности, реологических и гематологических характеристик крови и функций эндотелия при беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения; проведен анализ изменений лабораторных показателей в системе кровь–сосудистая стенка во время беременности, наступившей после ЭКО и самопроизвольно наступившей, а также выделены характерные диапазоны отклонений лабораторных профилей при беременности в зависимости от способа ее наступления в программах ЭКО.

В ходе исследования были соблюдены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне закрытого ретроспективного и проспективного контролируемого когортного лонгитудинального наблюдательного рандомизированного исследования, в ходе которого проводился сравнительный анализ данных соматического и репродуктивного анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных 365 пациенток, а также статистическая обработка материала.

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

1. Беременность, наступившая после ЭКО, относится к группе высокого риска по развитию больших акушерских синдромов, таких как: гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, синдром задержка роста плода (СЗРП), угроза прерывания беременности и преждевременные роды.
2. Беременность, наступившая после ЭКО, характеризуется значительными изменениями в системе кровь-сосудистая стенка, выражающимися в повышении активности фактора свертывания VIII, уровня фибриногена, антигена VWF, АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, D-димера, ADAMTS-13; снижении t-PA, протеина С, активности плазминогена и деформируемости эритроцитов.
3. Разработанная предиктивная гемостазиологическая модель на основе определения активности фактора свертывания VIII, уровня фибриногена, АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, D-димера, t-PA, протеина С, антигена VWF, активности плазминогена, ADAMTS-13 и деформируемости эритроцитов с рассчитанными пороговыми уровнями позволяет стратифицировать группы риска развития гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

### **Степень достоверности результатов исследования**

В настоящем исследовании достоверность данных подтверждается достаточным количеством пациенток, объёмом обследования, аргументированным выбором цели и четкой постановкой задач исследования, репрезентативностью выборки и применением современных методов статистической обработки полученных данных. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), KNIME версии 4.0.1 (KNIME AG, Швейцария) и GraphPad Prism v.8.4 (GraphPad Software, США). Прогностические возможности развития акушерских осложнений оценивали логистической регрессией.

### **Апробация работы**

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: XXVI European Congress Perinatal Medicine (Санкт-Петербург, 2018); XXXIV International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology (2021); Конференции Академии лабораторной медицины: новейшие достижения (Москва, 2021); Scientific research of the SCO countries: synergy and integration (Пекин, Китай, 2022 г.); XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической практики» (Москва, 2023); Российском форуме по тромбозу и гемостазу (Москва, 2024).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 28 июня 2023 года протокол №11.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в выборе направления и разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, разработке плана исследования, выборе методов для его реализации, сборе и обработке клинических данных, проведении статистического анализа и интерпретации полученных результатов. Автор участвовал в подготовке публикаций печатных работ по теме исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Тема и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 2, 4, 5 и 6 паспорта специальности; 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, конкретно пунктам 1, 2, 4, 5 и 12 паспорта специальности.

## **Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение**

Полученные данные внедрены в практическую деятельность акушерского отделения и отделения дневного стационара клиники ООО «Московская академическая клиника ЭКО» (главный врач – Какучая Н.П.).

Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов и врачей - курсантов на кафедре акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 9 – в научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 27 таблицами. Список литературы включает 196 литературных источников, из них 93 отечественных и 103 зарубежных авторов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационная работа выполнялась в период с 2016 по 2020 гг. на базе Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства, кафедры акушерства и гинекологии №1 (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Ищенко А. И.) Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Лабораторные исследования проведены в экспресс-лаборатории Клиники акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (руководитель – Лукьянчук О.С.), а также на базе Отдела лабораторной диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии» (руководитель д.м.н. Шабалина А.А.).

В исследование вошли 365 пациенток, которые были разделены на 4 группы в зависимости от способа наступления беременности: I группа – беременность, наступившая с использованием ВРТ, после ЭКО и ПЭ с использованием донорских яйцеклеток (ЭКО-ДЯ) – 70 беременных; II группа – беременность, наступившая с использованием ВРТ, после ЭКО и ПЭ с использованием донорских яйцеклеток по программе «Суррогатное материнство» (ЭКО-СМ) – 68 беременных; III группа – беременность, наступившая с использованием ВРТ, после ЭКО и ПЭ с использованием собственных яйцеклеток (ЭКО-СО) – 89 беременных; IV группа – контрольная группа: самопроизвольно наступившая беременность (СБ) – 82 беременные.

Выполнено закрытое ретроспективное и проспективное контролируемое когортное лонгитудинальное рандомизированное исследование, основанное на клинических, инструментальных и лабораторных данных и их сопоставлении. С учетом явки пациенток для постановки на учет по беременности и проведения скрининговых обследований были выбраны 3 периода гестации: 7-8 недель; 19-21 неделя; 30-34 неделя.

На выбранных сроках всем пациенткам проводили комплексное клиничко-инструментальное обследование. Лабораторный профиль по 39 показателям был определен у 126 пациенток (I группа – 28 женщин; II группа – 32 женщины; III группа – 36 женщин; IV группа – 30 женщин). Проводили исследование: общего анализа крови; биохимических параметров, отражающих общие метаболические процессы; агрегации тромбоцитов с индукторами

адреналин, АДФ и коллаген; концентрации фибриногена (г/л), D-димера (нг/мл); АЧТВ (сек.); протромбинового времени (сек.) с выражением результатов в виде МНО; активности антитромбина III (АТ III, %), ADAMTS-13, (МЕ/мл), плазменных факторов свертывания крови V, VII, VIII, XII (%), плазминогена (PLG, %),  $\alpha$ 2-антиплазмина (PL-IN, %), фактора Виллебранда (VWF,%); активности фибринолиза – по тканевому активатору плазминогена (t-PA нг/мл) и ингибитору тканевого активатора плазминогена (PAI-1 нг/мл); реологических характеристик эритроцитов: амплитуды и индекса агрегации (Amp, AI, у.е.), скорости полной дезагрегации ( $\gamma$ -dis, у.е.), времени образования монетных столбиков (Tf, сек.) и трехмерных агрегатов (Ts, сек.).

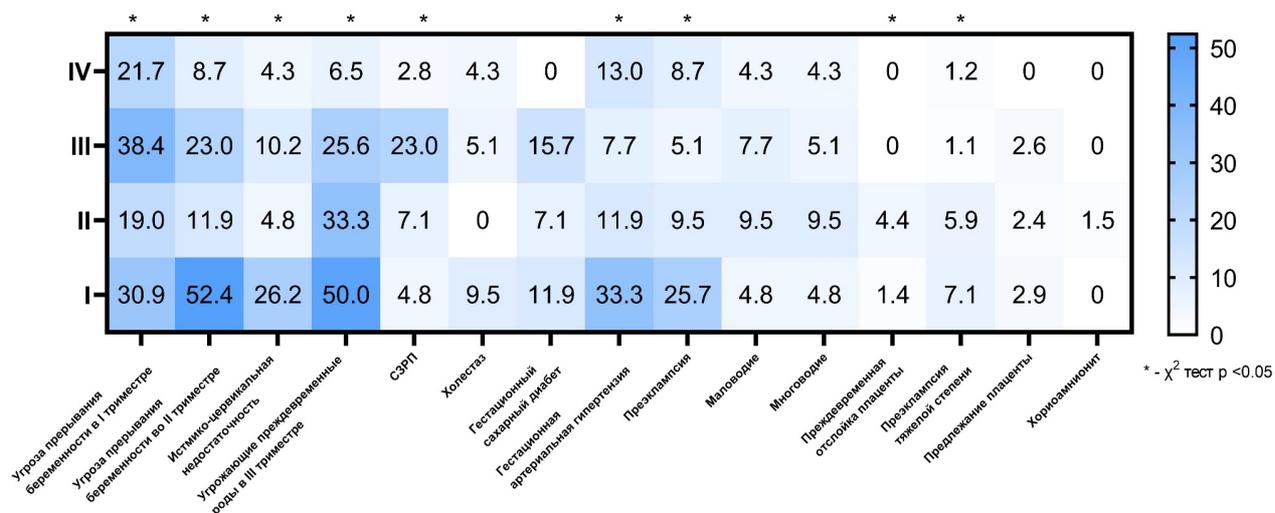
Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), KNIME версии 4.0.1 (KNIME AG, Швейцария) и GraphPad Prism v.8.4 (GraphPad Software, США). Данные на нормальное распределение проверяли методом Шапиро-Уилка. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и проценты, для количественных переменных – средние значения и среднеквадратичное отклонение или медиана и квартили. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Качественные показатели между группами сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Тип распределения количественных переменных оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели сравнивали при помощи T-критерия, критерия Манна-Уитни или однофакторного дисперсионного анализа с поправкой множественных сравнений методом Тьюки. Корреляции между зависимыми переменными рассчитывали с применением анализа Спирмена и Пирсона, для парных сравнений рассчитывали отношения шансов (ОШ) с поправкой Тьюки.

Для оценки предсказательной способности лабораторных показателей в развитии акушерских осложнений использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением площади под кривой, чувствительности и специфичности для полученных пороговых значений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин I группы составил  $43,3 \pm 5,6$  лет (от 27 до 54 лет), при этом почти половина (46,4%) женщин в этой группе были старше 45 лет, что статистически значимо отличалось от других групп не только по показателю среднего возраста, но и по преобладанию более старшей возрастной категории (I и II  $p=0,000$ ; I и III  $p=0,011$ ; I и IV  $p=0,008$ ). Возраст женщин в III группе составил  $36,6 \pm 4,6$  лет (от 28 до 46 лет) и достоверно не отличался от среднего возраста в контрольной группе –  $34,5 \pm 4,3$  лет (от 29 до 46 лет), однако если в III группе преобладали женщины до 40 лет (42%), то в IV – до 35 лет (53,8%) ( $p=0,009$ ). Возраст суррогатных матерей ограничен 35 годами, поэтому наибольшее статистически значимое отличие ожидаемо выявлено во II группе, чей возраст составил  $28,7 \pm 3,2$  (от 21 до 35 лет). При оценке индекса массы тела (ИМТ) женщин на момент постановки на учет по поводу развивающейся беременности отмечалось отсутствие различий между группами по среднему показателю ИМТ. Стоит обратить внимание, что частота встречаемости пациенток с повышенным ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> оказалась преобладающей в I и III группах (91,1% и 78 % соответственно). Анализ экстрагенитальной патологии показал, что по частоте встречаемости во всех группах женщин преобладали хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. Наиболее высокая частота соматической патологии и длительность бесплодия регистрировалась в I группе. Кроме того, у женщин этой группы, а также группы III, чаще отмечался более отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки, рубец на матке, преждевременные роды, 2 и более самопроизвольных выкидыша) и репродуктивный анамнез по сравнению с пациентками остальных групп. Полученные в нашем исследовании результаты совпадают с результатами других отечественных и международных экспертов (Яковлева О.В. и др., 2018; Прилуцкая, С.Г., 2021 г; Петрухин В.А. и др., 2022; Ратманов М.А. и др., 2020; Rodriguez-Wallberg K.A. et al., 2023.).

Течение периода гестации у пациенток групп исследования представлено на Рисунке 1.



**Рисунок 1** – Частоты (%) акушерских осложнений у пациенток групп исследования

Анализ факторов риска на основе анамнестических данных показал, что в I группе чаще выявлялась частота вышеперечисленных неблагоприятных предикторов в развитие гестационных осложнений: гестационная артериальная гипертензия, угроза прерывания беременности во II триместре, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (48,8%), преждевременные роды, холестаз (13,4%), преэклампсия (29,3%), гестационный сахарный диабет (17,3%). Для пациенток II и III группы исследования характерны следующие акушерские осложнения: угроза прерывания беременности в I и во II триместре, преждевременные роды, гестационная артериальная гипертензии, синдром задержки роста плода (СЗРП), холестаз (13,4%), преэклампсия (29,3%), гестационный сахарный диабет (17,3%). Преждевременная отслойка плаценты была отмечена у 3 (4,4 %) пациенток II группы. Преимущественным способом родоразрешения в I и III группах было оперативное (кесарево сечение) – в 100% и 74,4 % случаев соответственно. Во II группе кесарево сечение проводилось более чем в половине случаев (57,1%), путем вакуум-экстракции плода – в 2,9% случаев, тогда как в IV группе кесарево сечение проводилось у 39,1 % пациенток, а оперативные роды путем вакуум-экстракции плода и/или наложения акушерских щипцов произошли у 6,5% женщин. В I, II, III группах наблюдалась высокая частота преждевременных родов на сроке гестации менее 34 недель была достоверно выше, чем в IV группе. На сроке гестации 34-37 недель частота

преждевременных родов была наиболее высокой в I и II группах. Полученные результаты согласуются с некоторыми исследованиями о том, что развитие гестационных и акушерских осложнений беременности, наступившей после ЭКО, зависит от состояния ряда факторов, включающих в себя нарушения гемореологии, дисрегуляцию параметров системы гемостаза, дисфункцию эндотелия со снижением его антитромботических свойств (Годзоева А.О. и др., 2021; Ящук А.Г. и др., 2018; Heit, J.A. et al., 2018; Balandina A.N. et al., 2019.).

### **Гемореологические и гемостазиологические профили у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО**

Для выявления наиболее значимых гемореологических и гемостазиологических параметров, а также для оценки их информативности в развитии акушерских осложнений было проведено сопоставление лабораторных профилей и построены гемограммы пациенток всех групп исследования в I триместре беременности, а также в динамике II и III триместров. Установлено, что в первом триместре беременности реологические характеристики эритроцитов существенно отличались в группах женщин I и III (с наибольшей выраженностью в группе I) по сравнению с женщинами с самопроизвольно наступившей беременностью и суррогатных матерей. Значимые отличия наблюдались по деформируемости эритроцитов, которая была значительно снижена в этих группах. При изучении агрегационной активности тромбоцитов с разными индукторами выявлено, что уровни АДФ- и Адр-АТ не отличаются в группах I, III и IV, при этом АТ, индуцированная коллагеном, значительно выше в группе I. Уровни D-димера, фибриногена и активность VIII и XII факторов свертывания крови также были наиболее высокими в I группе пациенток. Активность фибринолиза в I триместре имела разную картину: в группах I и III наблюдалось уменьшение его активности (за счет снижения t-РА и плазминогена), достигая наибольшей значимости в группе I, тогда как в группах II и IV наблюдалась умеренная его активация за счет повышения этих же показателей.

Динамика гемостазиологических и гематологических параметров крови были изучены в динамике трех триместров беременности (Таблица 1).

Таблица 1– Реологические и гемостазиологические показатели крови у пациенток групп исследования в первом триместре беременности

Группы Параметры	I (n=70) (Md; Q) [0,31;0,42]	II (n=68) (Md; Q) [0,38;0,58]	III (n=89) (Md; Q) [0,38;0,45]	IV (n=82) (Md; Q) [0,43;0,59]	Сравнение групп, р					
					I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
Деформируемость эритроцитов (Dlmax)	0,39 [0,31;0,42]	0,50 [0,38;0,58]	0,42 [0,38;0,45]	0,51 [0,43;0,59]	<b>0,000</b>	0,798	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,261	<b>0,000</b>
Амплитуда агрегации, Аmp	17,8 [11,0;20,6]	13,4 [10,6; 15,8]	16,7 [11,3; 19,2]	13,3 [9,5; 16,0]	<b>0,001</b>	0,564	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	0,624	<b>0,003</b>
Время образования монетных столбиков, Tf	3,0 [2,2; 3,9]	3,9 [2,3; 4,5]	3,2 [2,3; 4,0]	3,9 [2,5; 4,8]	<b>0,000</b>	0,985	<b>0,002</b>	<b>0,005</b>	0,639	<b>0,008</b>
Время образования трехмерных агрегатов, Ts	14,6 [11,5;1882]	22,1 [16,2; 25,5]	16,0 [14,1; 20,6]	19,5 [12,2; 24,7]	<b>0,000</b>	0,543	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	0,475	<b>0,004</b>
Индекс агрегации, Ai	49,9 [43,3; 59,1]	40,9 [37,6; 48,4]	51,8 [45,3; 62,4]	41,6 [36,9; 51,2]	<b>0,000</b>	0,677	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,597	<b>0,000</b>
Скорость полной дезагрегации, $\gamma$ -dis	402 [371; 434]	268 [202; 306]	377 [324; 405]	290 [215; 325]	<b>0,000</b>	0,805	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,514	<b>0,000</b>
АДФ-АТ, %	48,3 [41,1;61,3]	31,4 [24,6;39,3]	45,6 [38,5;52,7]	46,3 [39,9; 54,6]	0,784	<b>0,000</b>	0,719	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>
Адр-АТ, %	51,1 [43,2;65,5]	36,8 [27,3;44,7]	48,0 [38,3;56,9]	49,3 [38,7; 57,4]	0,852	<b>0,000</b>	0,645	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>
Коллаген-АТ, %	66,5 [58,3;71,1]	37,5 [31,8;46,4]	42,0 [37,3;48,2]	40,3 [34,2;43,1]	<b>0,000</b>	0,644	0,522	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,237
ADAMTS-13, мкг/л	1,49 [1,26;1,73]	1,95 [1,7;2,2]	1,55 [1,33;1,82]	2,07 [2,01;2,32]	<b>0,000</b>	0,686	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,711	<b>0,002</b>
Фибриноген, г/л	4,2 [3,3;5,2]	3,6 [3,2;4,1]	3,8 [3,2;4,2]	3,7 [3,5;4,4]	<b>0,010</b>	0,422	0,518	<b>0,007</b>	0,364	0,555
D-димер, нг/мл	468,0 [350,7;515,7]	224,0 [199,2;284,]	459,0 [438,5;505]	449,0 [394,6;501,2]	0,823	<b>0,000</b>	0,906	<b>0,000</b>	0,899	<b>0,000</b>
фактор свертывания VIII, %	188,0 [179,3;192,1]	106,0 [121,3;134,5]	147,0 [140,4;152]	98,0 [99,6;112,5]	<b>0,000</b>	0,725	<b>0,006</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>
t-РА, нг/мл	2,2 [1,1;2,5]	12,4 [10,9;18,7]	3,1 [1,6;2,7]	7,9 [6,6;14,8]	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,010</b>	<b>0,000</b>

**Примечание:** р – критический уровень значимости с поправкой по Тьюки <0,05; I группа – ЭКО-ДЯ; II группа – ЭКО-СМ; III группа – ЭКО-СО; IV группа – самопроизвольная беременность (контрольная группа)

В динамике II и III триместра анализ изменений реологических характеристик крови и показателей гемостаза показал, что в I, II и III группах пациенток по мере увеличения срока гестации наблюдается умеренное изменение как макро-, так и микрореологических свойств крови; активация свертывающей системы за счет увеличения активности факторов свертывания VIII и XII и количества VWF % при уменьшении ADAMTS-13; снижение фибринолиза за счет понижения t-PA и плазминогена при многократном увеличении PAI-1. Наибольшая выраженность всех этих нарушений выявляется у женщин I группы.

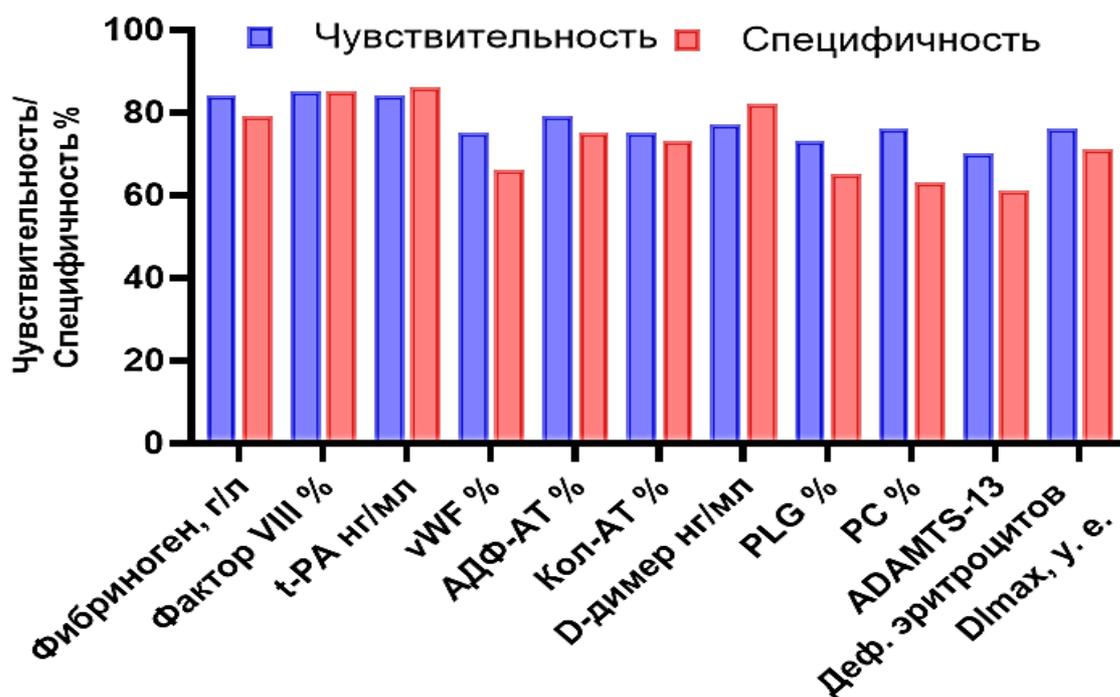
### **Предиктивные лабораторные панели развития акушерских осложнений в III триместре беременности у пациенток после ЭКО**

Прогностическая ценность и пороговые значения выделенных лабораторных параметров, определенных в I триместре беременности в прогнозе развития акушерских осложнений в III триместре беременности, оценивалась с помощью корреляционного и ROC-анализа при оптимальной чувствительности и специфичности.

Характеристики области под кривой для выделенных показателей представлены на Рисунке 2 и в Таблице 2.

**Таблица 2** – Пороговые значения лабораторных показателей, определяемых в I триместре беременности для прогноза развития гестационных осложнений в III триместре беременности у пациенток после ЭКО

<b>Показатель</b>	<b>Пороговое значение</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>
Концентрация фибриногена, г/л	4,9	84%	79%
Фактор свертывания VIII, %	171	85%	85%
t-PA нг/мл	1,9	84%	86%
VWF % антиген	177	75%	66%
АДФ-АТ %	51	79%	75%
Кол-АТ %	55	75%	73%
D-димер, нг/мл	510	77%	82%
PLG (%)	70,5	73%	65%
PC (%)	75	76%	63%
ADAMTS-13, МЕ/мл	1,1	70%	61%
Деформируемость эритроцитов, D <sub>max</sub> , у. е.	0,41	76%	71%



**Рисунок 2** –Предиктивная лабораторная панель развития акушерских осложнений в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Проведенный анализ показал, что предиктивно-прогностическое значение в отношении развития описанных гестационных осложнений имеет: повышение уровня фибриногена (выше 4,9 г/л), активности фактора свертывания VIII (выше 171%), антигена VWF (свыше 177%), АДФ- и коллаген- индуцированной агрегации тромбоцитов (выше 51 и 55%), Д-Димера (выше 510 нг/мл) и снижение t-PA (ниже 1,9 нг/мл), активности протеина С (ниже 74%) и плазминогена (ниже 70,5%), ADAMTS-13 (ниже 1,1 ед/мл), а также деформируемости эритроцитов (ниже 0,41 у. е.).

В дальнейшем, аналогичным образом были сформированы отдельные предиктивные панели развития гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, СЗРП в III триместре исходя из уровней показателей гемостаза, определенных в I триместре. В прогнозе развития холестаза у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО, не было установлено корреляционных связей вышеописанных параметров.

Значимые показатели, представлены в Таблице 3.

**Таблица 3** – Предиктивные лабораторные панели развития ГАГ, преэклампсии, ГСД, СЗРП в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

<b>Гестационные осложнения</b>	<b>Предиктивные лабораторные панели</b>
Гестационная артериальная гипертензия	АДФ-АТ (выше 57%), Коллаген-АТ (выше 53%), ADAMTS-13 (ниже 1 МЕ/мл), t-PA (ниже 2 нг/мл)
Преэклампсия	t-PA (ниже 1,8), Фибриноген (выше 5 г/л), Фактор свертывания VIII (выше 182%), АДФ-АТ (выше 61%)
Гестационный сахарный диабет	АДФ-АТ (выше 50%), t-PA (ниже 2,3 нг/мл), ADAMTS-13 (ниже 1,5 МЕ/мл)
СЗРП	VWF антиген (выше 171%), фактор свертывания VIII (выше 177%), t-PA (ниже 1,8 нг/мл), деформируемость эритроцитов (ниже 0,4), протеин С (ниже 69%), ADAMTS-13 (ниже 1,3 МЕ/мл)

Проведенный корреляционный анализ показал, что в прогнозе развития ГАГ наиболее значимыми параметрами являются: АДФ-АТ – выше 57%; коллаген-АТ – выше 53% ; ADAMTS-13 – ниже 1,0 МЕ/мл; снижение тканевого активатора плазминогена ниже 2 нг/мл. В прогнозе развития преэклампсии: АДФ-АТ -61%; повышение уровня фибриногена выше 5 г/л и фактора VIII – выше 182% и снижение тканевого активатора плазминогена ниже 1,8 нг/мл. В прогнозе развития ГСД: АДФ-АТ выше 50%; снижение тканевого активатора плазмогена ниже 2,3 нг/мл и снижение АДАМС-13 ниже 1,5 МЕ/мл. В прогнозе развития СЗРП: повышение фактора Виллебранда выше 171%; фактора свертывания VIII – выше 177%; снижение тканевого активатора плазмогена ниже 1,8 нг/мл; деформируемости эритроцитов – ниже 0,4 у.е.; протеина С – ниже 69% и АДАМС- 13 ниже 1,3 МЕ/мл.

Таким образом, наблюдение и ведение беременности, наступившей после ЭКО, требует индивидуального подхода, заключающегося в тщательной оценке анамнестических данных и лабораторных показателей относительно выделенных пороговых уровней, позволяющих определить со степенью риска развития гестационных осложнений и необходимостью дополнительного обследования и лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Течение беременности в группах женщин, чья беременность наступила после ЭКО, сопряжено с высоким риском развития гестационных осложнений.
2. В группе пациенток с донорскими яйцеклетками наблюдалась наиболее высокая частота гестационных осложнений: угроза прерывания беременности в I, II и III триместрах (30,9%, 52,4% и 50%), истмико-цервикальная недостаточность (26,2%), гестационная артериальная гипертензия (33,3%), холестаза (9,5%), преэклампсия (25,7%), гестационный сахарный диабет (17,3%).
3. Течение беременности у женщин по программе «Суррогатное материнство» осложнилось: угрозой прерывания беременности в I, II и III триместре (19%, 11,9% и 33,3%), истмико-цервикальной недостаточностью (4,8%), гестационной артериальной гипертензией (11,9%), синдромом задержки роста плода (7,1%), преэклампсией (9,5%), гестационным сахарным диабетом (7,1%).
4. Для пациенток с собственными ооцитами характерны следующие гестационные осложнения: угроза прерывания беременности в I, II и III триместре (38,4%, 23% и 25,6%), истмико-цервикальная недостаточность (10,2%), гестационная артериальная гипертензия (7,7%), синдром задержки роста плода (23%), преэклампсия (5,1%), гестационный сахарный диабет (15,7%).
5. Наиболее выраженные изменения реологических характеристик эритроцитов в I триместре беременности были отмечены в группах женщин с донорскими и с собственными ооцитами: увеличение амплитуды агрегации ( $p=0,001$  и  $p=0,003$ ), индекса агрегации ( $p=0,003$  и  $p=0,000$ ), скорости полной дезагрегации ( $\gamma$ -dis) ( $p=0,001$  и  $p=0,005$ ); укорочение времени образования монетных столбиков (Tf) ( $p=0,001$  и  $p=0,000$ ), трехмерных агрегатов (Ts) ( $p=0,000$  и  $p=0,005$ ) и снижение деформируемости эритроцитов ( $p=0,000$  и  $p=0,006$ ).
6. Наиболее выраженные изменения гемостазиологических характеристик в I триместре беременности были отмечены в группах женщин с донорскими и с собственными ооцитами: увеличение активности VIII фактора ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ ), XII фактора свертывания крови ( $p=0,004$  и  $p=0,003$ ), уровней фибриногена ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ ) и D-димера ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ ), АДФ- и

коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ ) при умеренной депрессии фибринолиза через снижение t-PA ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ ) и активности плазминогена ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ ). Тогда как у суррогатных матерей наблюдался реверсивный эффект - активации фибринолиза (увеличение t-PA ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ ) и активности плазминогена ( $p=0,002$  и  $p=0,003$ )).

7. В прогнозе развития гестационных осложнений у пациенток после ЭКО наиболее значимыми являются следующие показатели, исследованные в I триместре: фактор свертывания VIII, t-PA, фибриноген, D-димер, VWF антиген, АДФ-АТ, Коллаген-АТ, плазминоген, протеин С, ADAMTS-13, деформируемость эритроцитов.

8. Предиктивно-прогностическое значение в отношении развития гестационных осложнений имеет: повышение активности фактора свертывания VIII (выше 171%), уровня фибриногена (выше 4,9 г/л), D-димера (выше 510 нг/мл), АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (выше 51 и 55%), антигена VWF (выше 177%), снижение t-PA (ниже 1,9 нг/мл), активности протеина С (ниже 74%) и плазминогена (ниже 70,5%), ADAMTS-13 (ниже 1,1), а также деформируемости эритроцитов (ниже 0,41 у. е.). Чувствительность панели - 84%, специфичность - 88%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Наблюдение и ведение беременности, наступившей с использованием ВРТ, требует дополнительного обследования и проведения расширенных лабораторных исследований в I триместре беременности, позволяющих стратифицировать риски развития гестационных осложнений в III триместре.

2. При обследовании пациенток после ЭКО в I триместре беременности с целью прогноза риска развития гестационных осложнений рекомендуется использовать лабораторную панель, включающую определение активности фактора свертывания VIII, уровня фибриногена, АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, D-димера, t-PA, протеина С, VWF, активности плазминогена, ADAMTS-13 и деформируемости эритроцитов с их оценкой по определенным пороговым уровням.

## Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением по теме диссертационной работы является дальнейший поиск и валидация информативных и чувствительных биомаркеров развития гестационных осложнений, а также разработка и оптимизация лабораторных прогностических панелей как дополнительный инструмент для осуществления формирования групп риска развития гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соболева, В.В. Беременность после ЭКО с применением донорских ооцитов. Акушерские риски и перинатальные исходы / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров, А.И. Ищенко, А.П. Никонов, В.В. Соболева // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы Международной конференции Прикаспийских государств. – Астрахань, 06–07 октября 2016. – С. 218–219.
2. Соболева, В.В. Акушерские риски и перинатальные исходы у суррогатных матерей / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров, А.И. Ищенко, А.П. Никонов, В.В. Соболева // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы Международной конференции Прикаспийских государств. – Астрахань, 06-07 октября 2016. – С. 219–220.
3. **Соболева, В.В.** Течение беременности и перинатальные исходы у суррогатных матерей / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров, А.П. Никонов, А.И. Ищенко, Н.И. Борисова, А.М. Гринева, В.В. Соболева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 6–13.
4. **Соболева, В.В.** Состояние системы гемостаза во время беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / В.В. Соболева, Н.С. Трифонова, Л.С. Александров, А.И. Ищенко, Н.И. Борисова, Э.В. Жукова, А.П. Никонов, М.В. Беришвили, М.Н. Жолобова // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 64–70.
5. **Соболева, В.В.** Риски развития преэклампсии и гестационной артериальной

гипертензии при беременности после ЭКО с использованием донорских и аутологичных ооцитов / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров, А.М. Гринева, А.И. Ищенко, Н.И. Борисова, А.П. Никонов, В.В. Соболева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 37–43.

6. **Соболева, В.В.** Использование донорских яйцеклеток как дополнительный риск акушерских осложнений при беременности после экстракорпорального оплодотворения / В.В. Соболева, Н.С. Трифонова, Л.С. Александров, А.И. Ищенко, Э.В. Жукова, Н.И. Борисова, А.П. Никонов, А.М. Гринева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 59–68.

7. **Соболева, В.В.** Сравнительная характеристика перинатальных осложнений у женщин позднего репродуктивного возраста после ЭКО с собственными и донорскими ооцитами / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров, А.М. Гринева, А.И. Ищенко, Н.И. Борисова, В.В. Соболева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 5–10.

8. **Соболева, В.В.** Клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после экстракорпорального оплодотворения с применением донорских ооцитов / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, А.М. Гринева, Л.С. Александров, А.И. Ищенко, А.П. Никонов, В.В. Соболева // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2017. – Т. 17. – № 1. – С. 46–52.

9. **Соболева, В.В.** Беременность аллогенным плодом: что в результате? / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, А.М. Гринева, Л.С. Александров, А.И. Ищенко, Н.И. Борисова, А.П. Никонов, В.В. Соболева // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2017. – Т. 17. – № 6. – С. 34–43.

10. Soboleva, V. Clinical case of multiple pregnancy after oocyte donation ivf in a patient with a recurrent pregnancy loss and genetic polymorphisms of hemostasis genes / V. Soboleva, L. Alexandrov, A. Ishchenko, N. Trifonova // XXVI European Congress on Perinatal Medicine. – 5-8 September 2018. St. Petersburg, Russia. – P. 213.

11. Soboleva, V. Global/ integral hemostasis assays during pregnancy following in vitro fertilization / V. Soboleva, L. Alexandrov, A. Ishchenko, N. Trifonova // XXVI European Congress on Perinatal Medicine. – 5-8 September 2018. St. Petersburg,

Russia. – P. 508

12. **Соболева, В.В.** Беременность после экстракорпорального оплодотворения с использованием аллогенных ооцитов у пациентки с синдромом потери плода и сочетанной формой тромбофилии / В.В. Соболева, Н.С. Трифонова, Е.Е. Руденко, Т.А. Демура, Е.А. Коган, Н.В. Жарков, Э.В. Жукова, Л.С. Александров, А.И. Ищенко // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 134–140.
13. Соболева, В.В. Система гемостаза и эндотелий при гестационной гипертензии во время беременности после ЭКО / А.А. Шабалина, Е.В. Ройтман, В.В. Соболева, Л.С. Александров // I Всероссийский конгресс с международным участием по фундаментальным проблемам лабораторной диагностики. Академия лабораторной медицины: новейшие достижения. – Москва, 25–27 мая 2021. — С. 66.
14. Soboleva, V.V. Predictive laboratory panel for assessing the development of gestational complications during with the use of assisted reproductive technologies / A.A. Shabalina, V.V. Soboleva, Y.V. Roytman., K.V. Antonova // Proceedings of the International Conference “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration”. Part 2. – 9 March 2022. Beijing, China. – P. 59–67.
15. Соболева, В.В. Гемореологические профили пациенток в зависимости от способа наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / А.А. Шабалина, В.В. Соболева, Е.В. Ройтман, Л.С. Александров, М.Ю. Максимова // Научные лабораторные технологии для клинической медицины. Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 20–22 марта 2023. – С. 208–210.
16. **Соболева, В.В.** Гемореологические профили пациенток в зависимости от способа наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / А.А. Шабалина, Е.В. Ройтман, В.В. Соболева, Л.С. Александров, М.М. Танашян, М.В. Балясин // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2023. – № 2. – С. 5–16