

**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

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Александров Леонид Семенович

доктор медицинских наук

Шабалина Алла Анатольевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ С ПОМОЩЬЮ ЭКО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Особенности течения беременности у женщин после ЭКО.....	13
1.2. Современные представления о прогностических биомаркерах в акушерстве.....	18
1.2.1. Реологические характеристики крови и состояние системы гемостаза при самопроизвольно наступившей беременности и при беременности, наступившей после ЭКО	20
1.3. Влияние носительства генов тромбофилии на течение беременности у женщин после ЭКО	27
1.4. Компенсаторно-приспособительные механизмы эндометрия как способ физиологической адаптации для функционирования фетоплацентарной системы в условиях высокого коагуляционного потенциала крови (роль гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза в нарушении процессов инвазии трофобласта).....	32
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Дизайн исследования	36
2.2. Методы исследования	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1. Клиническая характеристика обследуемых групп	44
3.1.1. Клинико-анамнестический анализ обследуемых групп	44
3.1.2. Клиническая характеристика течения и исходов беременности у пациенток исследуемых групп	57
3.2. Гемореологические и гемостазиологические профили у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО	69
3.2.1. Лабораторные профили у пациенток групп исследования в I триместре беременности	69

3.2.2. Гемореологические и гемостазиологические картины у пациенток после ЭКО в течение периода гестации	76
3.3. Препиктивныне лабораторныне панели развития акушерских осложнений в III триместре беременности у пациенток после ЭКО	83
3.3.1. Препиктивныне лабораторныне панели развития гестационных осложнений в III триместре беременности у пациенток после ЭКО	83
3.3.2. Препиктивныне лабораторныне панели развития гестационной артериальной гипертензии в III триместре беременности у пациенток после ЭКО	86
3.3.3. Препиктивныне панели лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием преэклампсии в III триместре у пациенток после ЭКО.....	88
3.3.4. Препиктивныне панели лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием гестационного сахарного диабета в III триместре беременности у пациенток после ЭКО.....	90
3.3.5. Препиктивныне панели лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием СЗРП в III триместре беременности у пациенток после ЭКО	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	95
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Внедрение современных методов лечения бесплодия привело к заметному увеличению числа беременностей, наступивших благодаря применению различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Среди которых метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) выделяется как одно из важнейших достижений медицины XX века [14; 41; 68; 184].

До сих пор остается нерешенным вопрос взаимосвязи процедуры ЭКО и высокой частоты акушерских осложнений, таких как преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия, невынашивание беременности, преждевременные роды и перинатальные потери, тромбоэмболические осложнения и проблемы здоровья будущего потомства [6; 11; 38; 57; 69].

При использовании ВРТ патогенетические механизмы высокого риска возникновения основных акушерских осложнений и репродуктивных потерь обусловлены совокупностью факторов, таких как нарушение регуляции системы гемостаза, дисфункция эндотелия с уменьшением его антитромботических функций, а также генетически детерминированную и приобретенную тромбофилию, и влекущий за собой хроническую гипоксию и процессы ретардации плода [12; 79]. 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 [56; 62; 64, 175].

Нарушение свертываемости крови сопровождается изменениями её реологических свойств, что запускает замкнутый цикл положительной обратной

связи. В этом цикле микроциркуляция, реологические свойства крови и процессы свертывания, противосвертывания и фибринолиза становятся взаимосвязанными и усиливают друг друга, особенно в условиях протоколов ЭКО [60; 84; 139].

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 экстракорпорального оплодотворения, методы которого на сегодняшний день являются «золотым стандартом» в лечение бесплодия, остается открытым вопрос взаимосвязи применения программ ЭКО и высокой частотой акушерских осложнений, а так же путей предотвращения акушерских осложнений при беременности, наступившей после ЭКО на основании оценки гемореологических и гемостазиологических биомаркеров. Подавляющее большинство данных литературы свидетельствуют о повышении частоты гестационных осложнений, таких как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, внутрипечёночный холестаз, гестационный сахарный диабет, синдром задержки роста плода, невынашивание беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, послеродовое кровотечение у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО [33; 37; 103].

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» [20; 68]. Опубликованных работ, посвященных оценке состояния системы гемостаза при

использовании программ «Суррогатное материнство», в доступной литературе не найдено. Практически отсутствуют данные о гемореологических и гемостазиологических профилях у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО, не определены наиболее значимые показатели гемостаза для формирования предиктивной модели формирования групп риска 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 у женщин, 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 исследования

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, СЗРП) у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

Разработана предиктивная лабораторная панель, включающая активность фактора VIII, плазминогена, протеина С, ADAMTS-13, уровень t-PA, фибриногена, Д-Димера, VWF, АДФ-АТ, коллаген-АТ и деформируемость эритроцитов с охарактеризованными прогностическими значениями, для стратификации групп риска развития гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

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.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Беременность, наступившая после использования различных программ ЭКО, относится к группе высокого риска по развитию больших акушерских синдромов, таких как: гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, задержка роста плода (ЗРП), 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, которые включены в исследование, объёмом обследования, аргументированный выбор цели и постановка задач

исследования, репрезентативность выборки пациентов, применение современных методов диагностики и методов статистической обработки полученных данных. Статистический анализ выполняли при помощи современного программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), KNIME версии 4.0.1 (KNIME AG, Швейцария) и GraphPad Prism v.8.4 (GraphPad Software, США). Категориальные данные сравнивали критерием Хи-квадрат, непараметрические данные методом Манна-Уитни. Для оценки различий между множеством групп проводили факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Корреляцию оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона r . Прогностические возможности развития акушерских осложнений оценивали логистической регрессии.

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); Академия 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 к публикации 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 учёной степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура 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 источника, из них 93 отечественных и 103 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ С ПОМОЩЬЮ ЭКО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Особенности течения беременности у женщин после ЭКО

Достижения в области ВРТ дали возможность большему числу женщин, имеющих проблемы с зачатием, испытать счастье материнства. Однако, важной задачей остается не только успешное проведение ЭКО, но и благополучное вынашивание беременности, а также рождение здорового ребенка (“take home baby”) у пациенток с отягощенным соматическим анамнезом и хроническим нарушением системы гемостаза у пациенток, прибегнувших к ЭКО [80].

По данным Всероссийского отчета Российской Ассоциации Репродукции Человека на 2020 год, в программе ЭКО частота наступления беременности составила в расчете на цикл 28,9% (2019–32,3%), на пункцию – 30,0% (2019–33,3%), на перенос эмбрионов – 34,8% (2019 – 38,5%). Частота наступления беременности в программе донорства ооцитов составила в расчете на цикл 40,5 % (2019–41,8%), на перенос эмбрионов – 45,7% (2019–48,1%). Доля родов в программе переноса эмбрионов (ПЭ) в группе 40 лет и старше (17,7%) в 1,5–1,9 раза ниже, чем у женщин более молодого возраста (34,0% и 27,9%). Высокая частота наступления беременности и родов отмечалась во всех возрастных группах в программе «Донорство ооцитов» (соответственно 49,1%, 48,3%, 41,8% и 36,8%, 35,4%, 30,3%). Однако, и в этой программе вновь подтвердилось отрицательное влияние возраста женщины на главный результат – завершение беременности родами [41].

С возрастом женщины уровень рождаемости в общей популяции снижается: если среди замужних женщин младше 30 лет регистрируется около 400

беременностей на 1000 человек, то к 45 годам и старше этот показатель падает до 100 беременностей на 1000 женщин [31;57;96;135].

Одним из самых частых осложнений среди пациенток, забеременевших с помощью ЭКО, является спонтанный аборт, который наблюдается в 12–29% случаев. Причем 80% самопроизвольных прерываний беременности после ЭКО происходят в первом триместре [78;91].

A. Martin et al. в 2016 году провели ретроспективное когортное исследование, включающее более 1 016 618 родов в период с 2008 по 2012 год. 14 761 (1,5%) родов произошли у женщин, беременность которых наступила после ЭКО. На каждые 10 000 родов одноплодных беременностей приходило 273 женщины, чья беременность наступила после ЭКО. Полученные результаты свидетельствовали о том, что при беременности после ЭКО в 2 раза чаще, чем при беременности наступившей самопроизвольно, развивается гестационный сахарный диабет, холестаз, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и другие акушерские осложнения с поправкой на возраст матери, акушерский и соматический анамнез. Также авторы в этих же группах проанализировали частоту дородовой госпитализации на фоне развития гестационных осложнений, и сделали вывод, что женщины, чья беременность наступила после ЭКО, имели повышенный риск антенатальных осложнений и более длительный срок госпитализаций по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью [67;83;190].

Исследование S. Opdahl et al., проведенное в 2015 году, не только подтвердило высокую частоту гестационной гипертензии, но и уточнило, когда её следует ожидать чаще после ЭКО. Гипертензивные расстройства были зафиксированы у 5,9% женщин с одноплодной беременностью и у 12,6% женщин с двойней. При этом риск развития гипертензии для одноплодных беременностей был одинаковым, независимо от метода проведения ЭКО [178].

Данные L. Zhu et al. (2016) также соответствовали ранее опубликованным данным зарубежных исследователей [155]. В исследовании авторы показали, что гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, холестаз и другие

акушерские патологии, у женщин, забеременевших после ЭКО, была более чем в два раза выше по сравнению с женщинами, у которых беременность наступила естественным путем.

В когортном исследовании A. Tandberg et al. (2015), включающем более 500 000 женщин, была проведена оценка риска развития преэклампсии у женщин, чья беременность наступила после ЭКО. Авторы учитывали возраст женщин на момент родов, промежуток между родами и наличие нового партнера у женщин, прибегнувших к процедуре ЭКО [168]. В результате было отмечено незначительное увеличение развития преэклампсии при повторной и третьей беременности, наступившей после ЭКО чем при беременности наступившей самопроизвольно.

В ходе крупномасштабного мета-анализа, проведенного ACOG, было установлено, что у женщин, забеременевших с помощью ЭКО, даже с учетом возраста матери и паритета, наблюдается более высокий риск преждевременных родов. Этот риск касается как родов до 37 недель беременности (ОШ 2,0; ДИ 1,7–2,2), так и родов до 28 недель гестации (ОШ 1,6; ДИ 1,3–2,0) [57;116].

В 1983 году впервые был внедрен протокол ЭКО с использованием донорских яйцеклеток (ДЯ), что дало возможность многим женщинам забеременеть и родить ребенка, который, при условии отсутствия программы по суррогатному материнству, будет для них биологическим, но не генетическим. Однако, если у женщины диагностированы аномалии развития репродуктивных органов или зарегистрированы противопоказания для вынашивания беременности, применяется программа суррогатного материнства. В рамках этой программы эмбрион или эмбрионы переносятся в матку суррогатной матери, которая по соглашению с будущими родителями после родов передает новорожденного биологическим родителям [4;31;83].

Изначально программа ЭКО с использованием ДЯ была разработана как метод лечения для молодых женщин с преждевременным снижением овуляторной функции, ранним наступлением менопаузы или генетическими нарушениями по

женской линии, а не как способ преодоления возрастного снижения фертильности.

В настоящее время возрастное бесплодие является одной из основных причин применения метода ЭКО с использованием донорских яйцеклеток, особенно у женщин старше 40 лет [31;100;171]. Однако, зарубежные исследования показали, что женщины старше 45 лет подвергаются значительно более высокому риску развития гипертензивных нарушений, протеинурии, преждевременного разрыва плодных оболочек, кровотечений во втором и третьем триместрах, преждевременных родов и рождения маловесных детей [131;182;190].

Исследование, проведенное D.A. Wiggins et al. в 2005 году, выявило, что частота преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии при одноплодной беременности после ЭКО с донорскими яйцеклетками колебалась от 20 до 50% [196].

Согласно данным из США, риск развития преэклампсии увеличивается на 30% с каждым дополнительным годом жизни женщины, начиная с 34 лет [124].

P. Masoudian et al. (2016) предположили, что высокий уровень гипертензивных нарушений связан с более старшим возрастом матерей, отсутствием родов в анамнезе и гипофункцией яичников. В мета-анализе, охватывающем 19 исследований, авторы сравнили риск развития преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) у женщин, которые использовали ЭКО с донорскими яйцеклетками (1 группа), с группой женщин, которые прошли ЭКО с использованием собственных яйцеклеток (2 группа), и с группой женщин с естественно наступившей беременностью (3 группа). Выяснилось, что у женщин из первой группы риск преэклампсии был вдвое выше, чем у женщин из второй группы, и более чем в четыре раза выше по сравнению с третьей группой. Частота ГАГ у беременных после ЭКО с ДЯ была в 3 раза выше по сравнению со второй группой и почти в 8 раз выше по сравнению с третьей [164].

Другой мета-анализ, проведенный B. Luke et al. в 2017 году, включавший 11 исследований, также показал, что риск развития преэклампсии или ГАГ у женщин после ЭКО с донорскими яйцеклетками возрастает почти в 4 раза по сравнению с

женщинами, прошедшими ЭКО с собственными яйцеклетками. Анализ по подгруппам показал, что риск гипертензивных осложнений увеличивался как при одноплодной, так и при многоплодной беременности, с более высоким риском осложнений в случае многоплодной беременности. В группе женщин, забеременевших после ЭКО с ДЯ, также была выявлена высокая частота преждевременных родов. Примечательно, что в данном исследовании не было обнаружено связи между высоким риском акушерских осложнений и возрастом матери [99].

Тем не менее, большинство исследователей считают, что высокая частота гипертензивных нарушений у женщин после ЭКО с донорскими яйцеклетками объясняется их более старшим возрастом и наличием экстрагенитальных заболеваний, которые способствуют развитию гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии [81;166;192].

В 2017 году M. Storgaard et al. установили, что при беременности с использованием донорской яйцеклетки риск развития преэклампсии был значительно выше, чем при естественно наступившей беременности, особенно в случае одноплодных беременностей и двойни после ЭКО с ДЯ. В частности, при одноплодных беременностях с донорской яйцеклеткой риск преждевременных родов был выше по сравнению с обычными беременностями, полученными через ЭКО, и составил 1,75 (ДИ 1,39–2,20) [162].

Н. С. Трифонова и соавт. (2016) выявили, что развитие гипертензивных расстройств при беременности после ЭКО с использованием донорских яйцеклеток может быть связано с реакцией организма матери на полностью аллогенный плод. В ходе естественной беременности или беременности после ЭКО с использованием собственных яйцеклеток, плод, будучи полуаллогенным, вступает в контакт с материнской кровью и является потенциальной мишенью для иммунной системы матери. Однако плод не только избегает отторжения, но и способствует формированию иммунной толерантности, создавая своего рода иммунологически привилегированную область в системе мать–плод [29]. При использовании донорской яйцеклетки геном эмбриона является полностью

аллогенным, и, следовательно, плод становится полностью чужеродным для организма матери. Поскольку иммунные изменения, связанные с беременностью, зависят от реакции иммунокомпетентных клеток матери на антигены плода (в первую очередь, на отцовские антигены), наличие дополнительного набора чужеродных антигенов, полученных плодом через донацию яйцеклетки, может привести к изменению иммунного ответа и, как следствие, увеличению риска развития акушерских осложнений [169;183].

Н. А. Новицкая и соавт. (2005) показали, что гормональные и иммунные изменения у женщин, беременность которых наступила после ЭКО, могут приводить к длительному или периодическому повышению тонуса миометрия. Это, в свою очередь, вызывает нарушение кровообращения в межворсинчатом пространстве, что способствует замедлению оттока крови, венозному застою и последующему образованию микротромбов, что повышает риск развития гестационных осложнений [82].

Несмотря на большое количество зарубежных и отечественных исследований и достижение определенного успеха в проведении программ ВРТ, до сих остается актуальным решение вопроса о необходимости своевременной оценки риска развития гестационных осложнений и их предотвращении при беременности, наступившей с помощью использования вспомогательных репродуктивных технологий на основании оценки гемореологических и гемостазиологических биомаркеров [67].

1.2. Современные представления о биомаркерах в акушерстве

Биологический маркер — это биохарактеристики организма, которые позволяют объективно оценить состояние здоровья или наличие патологий, такие как прогрессирование заболевания, физиологические изменения, реакция на лечение, или психологическое состояние.

Впервые концепция биомаркеров была представлена в начале 1980-х годов в статье J. Raone et al., и с тех пор этот термин стал широко применяться для

описания различных показателей, связанных с заболеваниями или состояниями пациента.

В 2005 году J.K. Aronson предложил классификацию биомаркеров на экзогенные и эндогенные, где к экзогенным отнесены такие факторы, как курение, а к эндогенным — физикальные и лабораторные данные, включая биохимические, гематологические и генетические параметры [105;150;181].

Для эффективного применения биомаркера в клинической практике он должен обладать определенными свойствами: воспроизводимостью, специфичностью, простотой использования, прямой связью с ожидаемым исходом, а также с патологическим процессом и его этиологией.

Согласно Biomarkers Definitions Working Group в США, биологические маркеры определяются как количественные или качественные биологические параметры, которые служат индикаторами нормального или патологического состояния, а также эффективности лечебных вмешательств.

Биомаркеры классифицируются на несколько типов: маркеры риска развития заболеваний, скрининговые, диагностические (определяющие наличие конкретного заболевания), прогностические (оценивающие развитие патологии и прогноз лечения), а также маркеры состояния, характеризующие тяжесть существующего заболевания.

Биомаркеры находят широкое применение в различных научных дисциплинах и играют ключевую роль в подборе персонализированной терапии. В контексте репродуктивной медицины важно разработать и валидировать чувствительные биомаркеры для прогнозирования гестационных осложнений, которые помогут не только в их прогнозировании, но и в изучении патофизиологии этих состояний.

1.2.1. Реологические характеристики крови и состояние системы гемостаза при самопроизвольно наступившей беременности и при беременности, наступившей после ЭКО

Ключевую роль в патогенезе распространённых гестационных осложнений играет тромбообразование, которое связано с нарушением баланса в системе гемостаза. Это происходит, когда усиливаются свертывающие свойства крови и ослабевают противосвертывающие механизмы. Этиопатогенетическая основа этого процесса была впервые описана в XIX веке известным патологоанатомом Рудольфом Вирховым. Он сформулировал так называемую триаду тромбозов, включающую повреждение эндотелия, гиперкоагуляцию и нарушение кровотока.

На современном этапе развития науки эта триада трансформировалась в следующие направления: изучение эндотелиальной дисфункции как основы повреждения сосудов; гемостазиологические и гемореологические нарушения как основа гиперкоагуляционных изменений скорости кровотока в совокупности с изменениями состава крови при различных патологических состояниях [40].

По современным представлениям система гемостаза состоит из основных трех звеньев:

- 1) тромбоцитарно-эндотелиальное или сосудисто-тромбоцитарное;
- 2) коагуляционное;
- 3) фибринолитическое.

Каждое звено гемостаза обеспечивается определенными клеточными субстратами и молекулами на их поверхности, а также белками крови. Сосудисто-тромбоцитарное звено включает в себя эндотелий и клетки, содержащие тканевой фактор (TF), такие как тромбоциты, лейкоциты, эритроциты, фибробласты и другие. Физиологическими проагрегантами выступают АДФ, адреналин, тромбин, коллаген, тромбоспондин, арахидоновая кислота, ионы кальция и прочие вещества. Адгезивный потенциал эндотелия обеспечивается такими компонентами, как фактор фон Виллебранда (ФВ), адгезины, эндотелины 1–2 и фибронектин.

Во время беременности организм женщины претерпевает компенсаторные изменения, направленные на поддержание двух ключевых функций: нормального функционирования фетоплацентарного комплекса и обеспечения остановки кровотечения в месте прикрепления плаценты после её отделения. Ученые отмечают, что в период беременности значительно изменяются реологические и коагуляционные свойства крови, что связано с гормональными перестройками, происходящими в организме женщины.

С. Kluff (2004) продемонстрировал, что изменения концентрации факторов свертывания крови во время беременности аналогичны тем, которые наблюдаются у женщин, принимающих оральные контрацептивы. Это подтверждает влияние половых гормонов, в первую очередь эстрогенов, на систему гемостаза.

Известно, что при самопроизвольно наступившей беременности изменения в системе гемостаза происходят пропорционально сроку гестации [132]. Так, к основным гематологическим изменениям во время беременности относятся: увеличение объема плазмы, на фоне которой развивается гемодилюция (снижение уровня гемоглобина (до 110 г/л), гематокрита (до 32%)), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30–40 мм/ч) за счет увеличения объема циркулирующей плазмы до 50% от исходного уровня [23;88;90].

Для сосудисто-тромбоцитарного гемостаза во время беременности характерны следующие изменения: количество тромбоцитов остается постоянным и/или находится в пределах физиологической нормы, за исключением III триместра, когда может наблюдаться физиологическая тромбоцитопения – снижение количества тромбоцитов до $80 \cdot 10^9/\text{л}$. Как отмечают авторы, это снижение редко достигает степени, влияющей на развитие кровотечения [47].

Основные изменения происходят в циркулирующих факторах свертывающей системы крови, ингибиторах и фибринолитических маркерах во время физиологически протекающей беременности, а именно, увеличение прокоагулянтного звена системы гемостаза:

- Плазменные факторы свертывания крови: фибриноген, факторы II, VII, VIII, X, XII и XIII возрастают на 20–200% [136].
- Фактор фон Виллебранда (VWF) может значительно увеличиваться от исходного уровня во время беременности. S.L. Sood et al., (2016) показали, что VWF увеличивается в 2–4 раза во время беременности и достигает пика в течение 24 часов после родов, возвращаясь к исходному уровню через один месяц после родов [38;95].
- Увеличивается активность тканевого фактора (TF) в плазме крови по мере увеличения гестационного возраста, благодаря чему увеличение коагулирующей активности крови находится на пике своей выраженности в период родоразрешения [50].

Снижение антикоагулянтных факторов системы гемостаза:

- Протеин S физиологически снижается постепенно, начиная со второго триместра, почти у всех беременных женщин. Зачастую у беременных наблюдается дефицит протеина S на основе контрольных диапазонов, установленных для нормальных популяций (оценивается как общий протеин S, свободный протеин S и активность протеина S [174]. Интересен, тот факт, что, если у женщины во время беременности диагностируется венозная тромбоэмболия (ВТЭ) следует иметь в виду, что оценку уровня протеина S следует проводить уже после родов (низкий достоверный анализ). Также большинство авторы пришли к единому мнению, что при беременности с клиническими случаями ВТЭ нет необходимости в диагностике АФС и наследственной тромбофилии [108].
- Несколько исследований показали, что уровень антитромбина (АТ) остается неизменным или слегка повышается до родов. Однако, А.Н. James et al., (2014) сообщили, что АТ снижается примерно на 20% [112]. Сразу после рождения уровень АТ снижается на 30% от нормального уровня, при этом пик снижения достигается через 12 часов после родов, а через 72 часа после родов уровень АТ возвращается к исходному значению. Кроме того, не были найдены значительные

изменения уровня АТ в послеродовом периоде, вероятно, это связано с быстрыми компенсаторными процессами в послеродовом периоде [129;176].

Подавление фибринолиза:

- Увеличение активности фибринолитических ингибиторов, включая активируемый тромбином фибринолитический ингибитор, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) из эндотелиальных клеток и ингибитор активатора плазминогена-2 из плаценты (РАI-2). В это же время отмечено и преобладание уровня РАI-1 над уровнем тканевого активатора плазминогена, что может говорить о торможении активности пристеночных фибринолитических реакций [114].

Имеются данные о бессимптомно протекающей коагуляции, включающей увеличение продуктов расщепления тромбина, увеличение продукта распада фибрина (D-димера), увеличение мономеров фибрина и увеличение фибринопептидов А и В [147].

Нормализация параметров коагуляции и возврат к исходному тромбоэмболическому состоянию в послеродовом периоде обычно происходят через шесть-восемь недель [180].

Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) обусловлены не только факторами, связанными с бесплодием, но и воздействием гормональной терапии, применяемой в рамках программы ЭКО [7;16;34]. Первый триместр беременности является особенно важным с прогностической точки зрения, так как в этот период наблюдается повышенная гормональная нагрузка после стимуляции овуляции. В этот период возрастает риск развития патологических процессов, таких как дисбаланс ангиогенных факторов и нарушения в системе гемостаза. Эти нарушения влияют как на состояние сосудистой стенки, так и на ангиогенез плаценты, что может привести к её недостаточности и акушерским осложнениям [73;103].

Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (ДВК) при беременности часто начинается в системе плацентарной микроциркуляции, что вызывает морфологические и функциональные нарушения самой плаценты. По мере

истощения компенсаторных механизмов плаценты и плода, нарушения становятся более выраженными. Распространение процесса внутрисосудистого свертывания за пределы маточно-плацентарного круга может привести к поражению материнских внутренних органов, нарушению их функций и развитию таких осложнений, как преэклампсия. Это усугубляет состояние как беременной, так и плода. Таким образом, гормональная нагрузка ведет не только к прямой активации системы гемостаза, но и к вторичной гиперкоагуляции, хроническому синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), провоспалительному статусу зачастую на фоне уже имеющихся гиперкоагуляционных сдвигов, в частности у женщин с носительством генов тромбофилии [5;7;8;93]. В связи с чем увеличивается риск развития таких осложнений, как антенатальной гибели плода, невынашивания беременности, плацентарной недостаточности (ПН), преэклампсии [58].

В проспективном обсервационном исследовании, включающем 38 женщин, планирующих вступление в программу ЭКО (группа ЭКО), и 30 женщин, планирующих самопроизвольное наступление беременности (контрольная группа), G. Dreden et al. (2017) изучали связь между изменениями системы гемостаза и их влиянием на наступление беременности. В группе ЭКО были зарегистрированы гиперкоагуляционные сдвиги на фоне активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Авторами было отмечено, что состояние гиперкоагуляции было зарегистрировано в течение всего периода применения гормональной терапии в протоколе ЭКО и оказывало значительное влияние на гемостатический баланс, кинетику образования сгустка и его качественные характеристики. Так, значения тромбомодулина (ТМа) и активность тканевого фактора (TF) на исходном уровне и в первом триместре беременности значительно изменялись в группе ЭКО по сравнению с показателями контрольной группы [142].

Однако, Н. В. Александрова (2018) отметила, что ряд гемостазиологических показателей у женщин, забеременевших после ЭКО, может быть сходен с таковыми при беременности наступившей самопроизвольно. Например, уровни

эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и СОЭ, а также общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула часто совпадают с показателями при физиологической беременности [3].

При сравнении показателей системы гемостаза, таких как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластинное время (АЧТВ) и тромбинное время, в исследованиях М. Rodger (2015) не обнаружено значительных различий между беременностями, наступившими в результате ЭКО, и самопроизвольно наступившими [137]. В то же время, в других зарубежных исследованиях были зафиксированы более низкие значения протромбинового времени в первые недели беременности при высоком уровне гормональной поддержки после стимуляции овуляции в группе ЭКО по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью [140;143]. Тем не менее, все значения находились в пределах референсных интервалов, установленных для самопроизвольно наступившей беременности.

Уровни фибриногена, фактора Виллебранда, фактора VIII и фактора V увеличивались пропорционально гестационному сроку и не отличались от показателей при спонтанной беременности. Динамика изменения уровня антитромбина III у пациенток программы ЭКО совпадала с таковой при самопроизвольно наступившей беременности. Активность протеина С на протяжении беременности после ЭКО была достоверно выше, чем при спонтанной беременности, что возможно является компенсаторным механизмом [28].

Однако, результаты исследования N. Olausson et al. (2016) продемонстрировали, что тромбоциты, эндотелиальные и моноцитарные микрочастицы, биомаркеры воспаления значительно повышались у женщин, прибегнувших к процедуре ЭКО, уже на прегравидарном этапе. Также автор отметил, что основные показатели системы гемостаза – фактор VIII, фактор vW, уровень D-димера и фибриногена – были аналогичны тем, которые наблюдались в контрольной группе, подтверждая проведенные ранее исследования [158].

Ф.Б. Буранова и соавт. (2010) в исследовании описывали увеличение уровня фибриногена во всех исследуемых группах, что интерпретировалось как характерный и необходимый физиологический атрибут долговременной адаптации системы гемостаза во время беременности. Однако данный показатель у пациенток после ЭКО достоверно превышал показатель в сравнении с группой с физиологически наступившей беременностью. Уровень АЧТВ не имел достоверных отклонений от нормативных значений в исследуемых группах. По данным тромбозластограммы была выявлена хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, что обуславливает так называемый характерный для пациенток после ЭКО хронический ДВС-синдром. На основании исходных данных о состоянии системы гемостаза были сделаны выводы, что у беременных с ЭКО и ПЭ имеется более выраженный характер гиперкоагуляции и что наступившая беременность протекает на фоне активации внутрисосудистого свертывания по типу хронической формы ДВС-синдрома [9].

J. A. Kline et al. (2003) отмечают значительное повышение уровня D-димера при беременности, наступившей после ЭКО, по сравнению с физиологической беременностью. При самопроизвольной беременности уровень D-димера увеличивается постепенно, начиная с конца второго триместра, в то время как при беременности после ЭКО он возрастает в 6 раз уже в первые недели беременности. Это свидетельствует о более ранней активации внутрисосудистого свертывания крови на фоне высокой концентрации половых гормонов. Авторы подчеркивают, что повышение уровня D-димера при гормональной терапии является негативным прогностическим признаком тромботических осложнений при ЭКО [147].

Т.П. Ващилина и соавт. (2014) оценили состояние гемостаза у беременных женщин, чья беременность наступила после ЭКО. Были выделены две группы: 1 группа – чья беременность наступила после ЭКО и осложнилась синдромом гиперстимуляции яичников, и чья беременность наступила после ЭКО без развития СГЯ, 2 группа - со спонтанной беременностью (контрольная группа). В первой исследуемой группе отмечены значительные различия в показателях

гемостаза на ранних сроках и в третьем триместре беременности по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью (контрольной группой). На сроке 6–8 недель у беременных после ЭКО зарегистрированы изменения в показателях АЧТВ, АФПК, ТВ и ПВ, концентрации фибриногена и D-димера. Эти результаты указывают на активацию плазменного звена свертывающей системы крови, что приводит к состоянию гиперкоагуляции у женщин, забеременевших после ЭКО, особенно в группе с развитием синдрома гестационной гиперкоагуляции (СГЯ). Авторы связывают активацию плазменного гемостаза с повышением уровня ряда плазменных факторов (I, VII, VIII, IX) и снижением антитромбина III и протеина S. Относительная компенсация состояния гемостаза у женщин первой группы могла быть достигнута за счет антикоагулянтной терапии, поскольку эти женщины были в группе риска тромбоэмболических осложнений. На сроке 38–40 недель, несмотря на терапию, фибриноген снизился и показатели протромбинового времени нормализовались, но уровень D-димера оставался высоким по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью. Это свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей системы гемостаза у беременных после ЭКО, особенно в группе с СГЯ [10].

Таким образом, данные литературы, посвященные состоянию системы гемостаза и функции эндометрия у женщин, чья беременность наступила в результате ЭКО достаточно противоречивы, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

1.3. Влияние носительства генов тромбофилии на течение беременности у женщин после ЭКО

Известно, что дисбаланс между процессами фибринообразования и фибринолиза может приводить к нарушению имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. Это, в свою очередь, может способствовать образованию микротромбозов в плацентарных сосудах, ограниченному ремоделированию и обструктивным поражениям миометральных сегментов

спиральных артерий. Все эти факторы ассоциируются с целым спектром акушерских осложнений, включая крупные акушерские синдромы (Great Obstetrical Syndromes) [52;84;120;186].

Частота этих осложнений существенно возрастает при носительстве генетических дефектов системы гемостаза, объединенных термином «наследственная тромбофилия» (мутация в гене протромбина (фактор II), Лейденовская мутация (фактор V), дефицит антитромбина (АТ) III, дефицит протеина C и протеина S, и при приобретенных формах нарушения гемостаза (гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром (АФС), системная красная волчанка (СКВ), метаболический синдром, варикозная болезнь вен и т. д.) [139].

В течение последнего десятилетия большое внимание уделяется проблеме наследственной и приобретенной тромбофилии, которые могут приводить к нарушениям в системе свертывания крови. Такие изменения, как правило, способствуют повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и гипертоническую болезнь [63]. Известно, что носительство генов тромбофилии сочетается с другими системными синдромами, в том числе SIRS (синдром системного воспалительного ответа), метаболическим синдромом, ДВС-синдромом, оксидативным стрессом, эндотелиопатией [78;86;141].

Так, около 35–40% взрослого населения являются носителями разных генов тромбофилии. Особенно показательна вовлеченность тромбофилии в патологию беременности, где она составляет 40–80% [85]. Наличие тромбофилии представляет серьезный риск не только для исхода беременности, но и является угрозой жизни и здоровью беременной женщины, и плоду [70;194].

X. Wang et al. (2014) в своем мета-анализе установили высокий риск развития гестационных осложнений у женщин с дефицитом антитромбина III, протеина C или протеина S, а также у носителей мутаций фактора V и гена протромбина, как в гомо-, так и в гетерозиготных вариантах [106].

В датском национальном когортном исследовании было выявлено, что носительство мутации фактора V (фактор Лейден) и мутации гена протромбина

связано с повышенным риском тяжелой преэклампсии и внутриутробной задержки развития плода. В то же время мутация протромбина G20210A не оказала значимого влияния на исходы беременности, а MTHFR C677T ассоциировалась с небольшим увеличением риска тяжелой преэклампсии [188].

По данным L. Robertson et al. (2006), мутация фактора V связана с повышенным риском позднего выкидыша и увеличением риска гибели плода во втором и третьем триместре [187].

Однако M.A. Rodger et al. (2014) не нашли связи между мутацией фактора Лейдена или мутацией гена протромбина и неблагоприятными исходами беременности, включая невынашивание [104;185].

Наличие протромбогенных аллелей не всегда сопровождается лабораторными или клиническими отклонениями. Например, мутация фактора V не обязательно ведет к АПС-резистентности, а полиморфизмы, участвующие в обмене метионина, не всегда приводят к гипергомоцистеинемии. Редкая гомозигота гена PAI-I может проявляться повышенной активностью PAI-1 и угнетением фибринолитических реакций [52].

G. Patounakis et al. (2016) провели исследование, чтобы оценить влияние носительства генов тромбофилии на развитие гиперкоагуляции при беременности после ЭКО. Их результаты показали, что носительство генетических полиморфизмов тромбофилии не связано с высокой частотой акушерских осложнений при беременности после ЭКО. Это исследование не поддержало необходимость рутинного скрининга на носительство генов тромбофилии перед проведением ЭКО [160].

А. С. Агзамова (2015) предполагает, что гормональная терапия может являться пусковым механизмом активации аутоиммунных процессов, вирусно-бактериальных инфекций и тромбогенных состояний на фоне существующих генетических дефектов свертывания коагуляционного звена гемостаза и/или системы фибринолиза, в результате чего повышается риск акушерских и тромботических осложнений [1]. Хотя риск развития тромбоза у здоровых беременных, безусловно, вызывает озабоченность у клиницистов, бывает трудно

выполнить стратификацию риска тромботических и геморрагических осложнений, особенно у беременных женщин после ЭКО, имеющих наследственные нарушения свертывающей системы крови, клинически такие состояния проявляются тромбозами различной локализации, мигренью, ишемическими атаками на фоне аневризм, аномалий хода сосудов, нередко в сочетании со стенозами [39].

По данным демографических реестров Швеции, проанализированных за почти 20 лет и включающих почти 24 000 случаев одноплодных беременностей после ЭКО и почти 117 000 самопроизвольно наступивших беременностей, было установлено, что процент женщин с венозной тромбоэмболией составил 4,2 на 1000 случаев при беременности после ЭКО, в то время как при самопроизвольно наступившей беременности этот показатель равнялся 2,5 на 1000 случаев. Риск развития ВТЭ увеличивался на протяжении всего периода гестации ($p < 0,001$; HR, 1,77; 95 % CI 1,41–2,23), особенно в первом триместре (HR 4,05; 95 % CI 2,54–6,46). Число случаев развития легочной эмболии регистрировалось гораздо в меньшем числе случаев, но также риск увеличился при беременности, наступившей после ЭКО ($p < 0,0034$; HR 1,42; 95 % CI 0,86–2,36), и наиболее опасным периодом для развития осложнений оставался первый триместр беременности (HR 6,97; 95 % CI 2,21–21,96). Авторы подтвердили тот факт, что многоплодная беременность является дополнительным фактором риска акушерских осложнений, который увеличивает частоту ВТЭ при беременности после ЭКО [144].

Тридцатилетнее общепопуляционное когортное исследование Рочестерского эпидемиологического проекта в штате Миннесота показало, что венозная тромбоэмболия (ВТЭО) увеличивается в 5 раз во время беременности и в 60 раз в послеродовом периоде по сравнению с небеременными женщинами. Наибольшая частота ВТЭО наблюдается в течение первой недели после родов [191]. Другие данные указывают, что примерно 20% легочных эмболий, связанных с беременностью, и около 80% венозных тромбоэмболических

осложнений во время беременности связаны с тромбозом глубоких вен (ТГВ) [75;159].

Н. А. Богачева (2014) отметила, что у всех женщин с тромбофилией и хронической формой ДВС-синдрома течение беременности, наступившей после ЭКО и ПЭ, в первом триместре в 100% осложнилось угрозой прерывания. Необходимо отметить, что процент неразвивающихся беременностей в группах с тромбофилией и гиперкоагуляцией составил 70% и 68% соответственно. По мере прогрессирования беременности, отмечен достоверный наиболее высокий процент развития фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии у исследуемой группы беременных. При исследовании показателей гемостазиограммы у беременных с тромбофилией (основная группа) выявлено повышение D-димеров в 2 и более раз по сравнению с контрольной группой, а также гиперфибриногемия и гиперагрегация (снижение АЧТВ, ПВ, ТВ, АТ III, повышение РФМК в среднем на 50%), что указывает на нарушение системы гемостаза в сторону тромбообразования. Повышение коагуляционного потенциала отражалось в двухкратном увеличении концентрации фибриногена в плазме до родов и сопровождалось угнетением фибринолитической и антитромбиновой активности плазмы на всех этапах обследования [7]. Это диктует необходимость поиска методов, позволяющих нивелировать возможные причины, снизить риск осложнений и обеспечить дальнейшее благоприятное прогрессирование беременности.

В Кохрейновском систематическом обзоре, в котором рассматривались 16 рандомизированных исследований с участием 2592 женщин, оценивающим эффективность тромбопрофилактики во время беременности и в раннем постнатальном периоде, пришли к выводу, что имеющейся информации недостаточно, чтобы дать твердые рекомендации по профилактике ВТЭО с применением НМГ [175]. Текущие клинические рекомендации основаны на небольших исследованиях, дополнительных наблюдательных исследованиях и косвенных данных, свидетельствующих о том, что НМГ существенно снижает риск ВТЭ в самых разных клинических условиях. Вопрос применения

антикоагулянтной терапии у женщин с наследуемыми тромбофилиями остаётся спорным. Несмотря на установленные рекомендации по применению гепаринов у женщин с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и антифосфолипидным синдромом, доказательства необходимости использования гепаринов у женщин с наследуемыми тромбофилиями недостаточны и противоречивы [11;75;110;119;123;126;134;152;153;172;173]. Некоторые исследования не поддерживают необходимость рутинного назначения антикоагулянтов для этой группы, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и индивидуального подхода в лечении.

Будущие проспективные исследования беременных, особенно с нарушением системы гемостаза, по-прежнему необходимы для более точной количественной оценки тромботических осложнений и рисков, особенно в группах женщин, чья беременность наступила после ЭКО [196].

1.4. Компенсаторно-приспособительные механизмы эндометрия как способ физиологической адаптации для функционирования фетоплацентарной системы в условиях высокого коагуляционного потенциала крови (роль гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза в нарушении процессов инвазии трофобласта)

Анализ представленных данных показывает, что как для физиологического течения беременности, так и для беременности после ЭКО необходимы значительные физиологические адаптивные изменения в организме матери. Эти изменения связаны с гормональными перестройками и повышенной нагрузкой на органы и системы, особенно при индуцированной беременности.

В нормальных условиях эндотелий предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, и коагуляцию. Это достигается синтезом простациклина, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, и наличием отрицательного заряда эндотелиальных клеток [94]. Также эндотелиальный белок тромбомодулин инактивирует тромбин и активирует антикоагулянтную систему протеин С, что

снижает скорость коагуляционных реакций. Эндотелий участвует в фибринолизе, выделяя тканевой плазминогеновый активатор, который активирует плазминую систему.

Для поддержания нормального функционирования фетоплацентарной системы при высоком коагуляционном потенциале крови включаются компенсаторные механизмы: увеличение количества терминальных ворсин малого калибра, уменьшение толщины плацентарного барьера, образование синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных узелков [24;76].

Особенности функционирования гемостаза во время беременности включают изменения в системе спиральных артерий матки: инвазия трофобласта в их стенку, замещение внутренней эластичной мембраны и внутренней медики толстым слоем фибрина, нарушение целостности эндотелия и обнажение коллагеновых субэндотелиальных структур. В этих процессах важно образование межворсинчатого пространства с его морфологическими и гемодинамическими особенностями [24;33].

В предимплантационном периоде в эндометрии происходит ряд подготовительных этапов: формируется широкая губчатая зона с расширенными железами и компактным слоем, происходит децидуализация фибробластов, накопление гликогена и других необходимых веществ. Проникая из маточной трубы в полость матки, бластоциста сначала освобождается от блестящей оболочки, затем на ее поверхности начинают дифференцироваться клетки трофобласта, вступающие в контакт с эндометрием и вызывающие в нем процесс децидуализации, распространяющийся по всей внутриматочной поверхности [44;115].

С 6-го дня после оплодотворения начинается имплантация бластоцисты в эндометрий у крупной спиральной артерии. Трофобласт прорастает в спиральные артерии, разрушая кровеносные сосуды и формируя сосудистые лакуны. На этом этапе повышается нагрузка на систему местного гемостаза, что требует тонкой регуляции процесса для сохранения внутрисосудистого кровотока на фоне разрушенной стенки сосуда. Депрессия фибринолитического потенциала при

физиологическом течении беременности связана с повышением уровня ингибиторов активатора плазминогена-1 и -2. Трофобласт также демонстрирует феномен «эндотелиальной мимикрии», описанный в отечественной литературе А.Д. Макария с соавт. (2007), когда в результате дифференцировки они приобретают свойства по поддержанию сосудистого тонуса и текучести крови с использованием ряда компонентов, присущих материнскому эндотелию [77].

Первая волна цитотрофобластической инвазии начинается на 4–5-й неделях беременности, достигая миометрия к концу первого триместра и продолжаясь в краевые зоны маточно-плацентарной области. Эта инвазия осуществляется в основном интерстициальным цитотрофобластом, сопровождаясь гемоциркуляторными расстройствами и деструктивными изменениями желез эндометрия и децидуальной ткани. Цитокиновая регуляция поддерживает новообразование сосудов, инвазию трофобласта и формирование иммунологической толерантности организма матери к аллоантигенам плода [21;70].

Вторая волна инвазии, обеспечиваемая внутрисосудистым цитотрофобластом, разрушает миометриальные сегменты радиальных артерий матки. Эта активность сохраняется до 24–25-й недели и с меньшей интенсивностью продолжается до 35–36-й недели, перемещаясь в краевые зоны плацентарной площадки. Неблагоприятные материнские факторы (генетические, метаболические) могут блокировать выработку проангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста и плацентарный фактор роста, что ведет к неполноценной плацентации [13;20;77].

На начальном этапе происходит поверхностная инвазия трофобласта в материнские спиральные артерии, которые сохраняют клетки мышечного слоя и реагируют спазмом на норадреналин и глюкокортикоидные гормоны, что может вызвать плацентарную ишемию. Гипоперфузия и гипоксия ткани плаценты приводят к активации перекисного окисления липидов, повреждению эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции [20].

Гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза у беременной могут нарушать процессы инвазии трофобласта и формирование маточно-плацентарного комплекса. Это ведет к активации тромбообразования, ухудшению реологических свойств крови, нарушению микроциркуляции в органах и тканях и развитию полиорганной недостаточности [17;51;77;111;128].

Результаты отдельных исследований имеют свои ограничения, однако все исследователи сходятся во мнении, что требуется комплексное обследование как женщин, забеременевших после ЭКО, так и тех, у кого беременность наступила естественным путем. Использование современных технологий для определения ключевых биомаркеров и создания панелей с высокой чувствительностью и специфичностью является важным для индивидуального подбора терапии и профилактики гестационных осложнений.

Анализ литературы позволил сформулировать цель и задачи данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа проводилась 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 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) под руководством заведующего кафедрой - д.м.н., профессора Ищенко Анатолия Ивановича.

Лабораторные исследования проведены в Клинике 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 в экспресс-лаборатории (руководитель Лукьянчук О.С.), а также на базе Отдела лабораторной диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии» (руководитель д.м.н. Шабалина А.А.).

2.1. Дизайн исследования

Выполнено закрытое ретроспективное и проспективное контролируемое когортное лонгитудинальное наблюдательное рандомизированное исследование.

В исследование вошли 365 пациенток, которые были разделены на IV 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 по программе «Суррогатное материнство» (ЭКО-СМ) с использованием ооцитов генетической матери – 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.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 21 до 49 лет;
- одноплодная беременность;
- беременность на сроке 6–7 недель гестации, подтвержденная данными ультразвукового исследования;
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- острые инфекционные и воспалительные заболевания во время беременности;
- наличие установленного диагноза антифосфолипидного синдрома;
- носительство генетических полиморфизмов, ассоциированных с высоким риском тромботических осложнений.

Критерии невключения:

- отказ от участия в исследовании;
- высокий риск тромбообразования (травмы, хирургические вмешательства, ожоги 2–3 степени в течение 90 дней до осмотра и другие поражения, которые являются дополнительными возможными причинами гиперкоагуляции);
- наличие установленного диагноза антифосфолипидного синдрома до момента включения в исследование;
- прерывание беременности до 22 недель по медицинским показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями [31];
- наличие активных психических и/или неврологических заболеваний (например, шизофрения, деменция, большое депрессивное расстройство);
- злоупотребление алкоголем или лекарственными/наркотическими препаратами;
- многоплодная беременность.

Для стратификации оценки параметров гемостаза в разные периоды гестации, с учетом волн инвазии трофобласта, явки пациенток для постановки на учет по беременности и проведения скрининговых обследований были выбраны 3 точки для исследования (Рисунок 1).

Клинико – инструментальное и лабораторное обследование



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

На выбранных сроках всем пациенткам проводили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование.

Общеклиническое обследование

Обследование пациенток на протяжении всего периода наблюдения проводилось согласно законодательно принятым рекомендациям [15;35;36;65].

При первичном обращении проводили общий физикальный осмотр, изучение имеющейся медицинской документации, уточнение факторов риска, оценку соматического и семейного анамнеза, наличие хронических экстрагенитальных заболеваний, состояние менструальной и репродуктивной функции, особенности течения предыдущих беременностей, наличие оперативных вмешательств. Во время последующих приемов оценивались жалобы пациенток, проводился плановый осмотр, оценка результатов лабораторных исследований, течение беременности.

Медикаментозная противотромботическая терапия препаратами НМГ и ацетилсалициловой кислоты (АСК) проводилась по показаниям. За сутки до проведения лабораторных исследований отменяли препараты АСК, а инъекция препаратами НМГ в день обследования проводилась после процедуры взятия крови.

У новорожденных проводили оценку неонатального статуса, гестационного возраста и физических параметров при рождении, наличие врожденных пороков и малых аномалий развития. Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, физическое развитие недоношенных – по кривым Фентона [130;177].

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ), включающее ультразвуковой скрининг и оценку состояния фетоплацентарного комплекса проводили в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в режиме реального времени на аппарате Toshiba Aplio 500, снабженного датчиком 3,5 МГц. При проведении УЗИ определяли:

- В I триместре – срок беременности, размеры плодного яйца, копчико-теменной размер эмбриона/плода, частоту сердцебиений эмбриона/плода, расположение хориона/плаценты (в том числе наличие предлежания), размеры желтого тела.
- Во II и III триместрах – основные фетометрические показатели (бипариетальный размер головки плода и окружность головки, окружность живота, длину бедра, длину плеча), локализацию плаценты, особенности ее строения и степень зрелости, количество околоплодных вод (с расчетом амниотического индекса), длину шейки матки, доплерометрическое исследование кровотока в маточных, пуповинных и средней мозговой артериях

плода. На основании фетометрии устанавливали соответствие ультразвуковых параметров плода предполагаемому сроку беременности [46;59;102].

Постановка диагноза «синдром задержки роста плода» (СЗРП) осуществлялось на основании соответствующих рекомендаций [25].

Кардиотокография проводилась в Клинике акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) амбулаторно и/или в условиях стационара в отделении функциональных методов исследования на аппарате Philips Avalon FM20 с частотой 1 раз в 1–2 недели, начиная с 30 недель беременности. Величину показателя состояния плода вычисляли по 10-бальной шкале Фишера.

Лабораторные методы исследования

Полный лабораторный профиль по 39 показателям в трех периодах обследования был определен у 126 пациенток (I группа – 28 женщин; II группа – 32 женщины; III группа – 36 женщин; IV группа – 30 женщин).

Образцы крови были получены при венопункции локтевой вены в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований [89]. Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа выполнено в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53079.4–2008 [54].

Методы исследования и показатели

В рамках лабораторного обследования пациенткам определяли показатели, перечисленные ниже.

- Общий анализ крови: концентрация гемоглобина (Hb) г/л, гематокрит (Ht)%, количество эритроцитов ($10^{12}/л$), лейкоцитов ($10^9/л$), тромбоцитов ($10^9/л$), подсчет лейкоцитарной формулы.
- Биохимические показатели, отражающие общие метаболические процессы: калий (ммоль/л), натрий (ммоль/л), глюкоза (ммоль/л), билирубин общий (мкмоль/л), общий белок (г/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), АСТ (Ед/л), АЛТ (Ед/л), креатинфосфокиназа КФК (Ед/л), холестерин (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л), ЛПВП (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л); СРБ (нмоль/л) – измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I (ThermoFisher, Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания) и калий-натриевых электродов ThermoFisher (Финляндия).
- Агрегационную способность тромбоцитов в плазме крови оценивали на агрегометре Биола (Россия) по стандартной схеме турбодиметрическим методом (по G. Born). В качестве индукторов использовали адреналин в конечной концентрации 2 ммоль/л (Адр-АТ, Технология–Стандарт, Россия), АДФ в конечной концентрации 1 мкмоль/л (АДФ-АТ, РЕНАМ, Россия), коллаген в конечной концентрации 0,18 мг/мл (КОЛ-АТ, РЕНАМ, Россия). Ристоцитин-кофакторную активность фактора Виллебранда (РКА-VWF, %) измеряли с использованием индуктора ристоцитин (РЕНАМ, Россия).
- Показатели системы гемостаза и функции эндотелия определяли по общепринятым методикам на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory (США) и РЕНАМ (Россия). Измеряли: концентрацию фибриногена (ФГ) по методу Клауса (г/л), АЧТВ (сек.), протромбиновое время (сек.) с выражением результатов в виде МНО (Международного Нормализованного Отношения), содержание D-димера (нг/мл), активность плазменных факторов свертывания крови V, VII, VIII, XII (%), фактор Виллебранда антиген (VWF, %), активности антитромбина III (АТ III, %), плазминогена (PLG, %), а2-антиплазмина (PL-IN, %) методом с хромогенным субстратом.

- Реологические характеристики эритроцитов исследовали на лазерном оптическом агрегометре эритроцитов LORRCA (Mechatronics, Нидерланды). Измеряли амплитуду агрегации (Amp) у. е., время образования монетных столбиков (Tf) сек. и трехмерных агрегатов (Ts) сек., индекс агрегации (AI) у. е., скорость полной дезагрегации (γ -dis) у. е. – параметр, отражающий силу, необходимую для разрушения эритроцитарных агрегатов и деформируемость эритроцитов (DI_{max}) у. е.
- Фибринолиз оценивали по тканевому активатору плазминогена (t-РА нг/мл) и ингибитору тканевого активатора плазминогена (РАI-1 нг/мл), а также активность ADAMTS-13, (МЕ/мл) в плазме крови с применением иммуноферментного анализа ELISA (вариант сэндвич-типа) при использовании наборов реагентов Technoclone (Австрия). Исполнение анализов иммуноферментным методом проводилось в дублях на плащечном ИФА-ридере VICTOR 2 Perken Elmer (США).

Статистические методы исследования

Подготовку данных, статистический анализ и построение графиков выполняли при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) и KNIME версии 4.0.1 (KNIME AG, Швейцаря) и GraphPad Prism v.8.4 (GraphPad Software, США). Надежность полученных данных определяли достаточным размером выборки. При проведении статистического анализа при наличии пропущенных значений (missing values), наблюдение удаляли из анализа для каждой переменной. Для оценки различий распределения частот между исследуемыми группами применяли Хи-квадрат тест, для парных сравнений рассчитывали отношения шансов (ОШ) с поправкой Тьюки. Данные проверяли на нормальное (Гауссовское) распределение методом Шапиро-Уилка. Для количественных показателей рассчитывали описательную статистику, в зависимости от распределения: среднее арифметическое значение ($\bar{X}$), стандартное отклонение (СО), 95% доверительный интервал (95% ДИ), медиану (P50) и интервалы (P25 и P75 перцентили). Сравнение непараметрических

переменных выполняли непараметрическим методом U-тестом Манна-Уитни. Для оценки различий между группами проводили факторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой множественных сравнений методом Тьюки. Для оценки корреляций между зависимыми переменными рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона r . Для оценки прогностических возможностей выбранных параметров для предсказания развития акушерских осложнений построили линейные логистические регрессии, проводили расчет «рабочей характеристики приемника» (ROC анализ) и рассчитывали значение площади под ROC-кривой (AUC). Также рассчитывали специфичность (Sp) и чувствительность (Se) для полученных пороговых значений. Достоверность различий принимали при p значении $<0,05$.

Ограничения

Результаты данного исследования могут быть генерализованы только на популяцию беременных женщины.

Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета (выписка из протокола № 11-23 очередного заседания Локального этического Комитета от 15.06.2023 г).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика обследуемых групп

3.1.1. Клинико-анамнестический анализ обследуемых групп

Для оценки влияния анамнестических и клинических факторов риска на развитие акушерских осложнений был проведен анализ соматического и репродуктивного здоровья женщин.

Анализ возрастных категорий пациенток показал отличие между всеми группами (Рисунок 2).

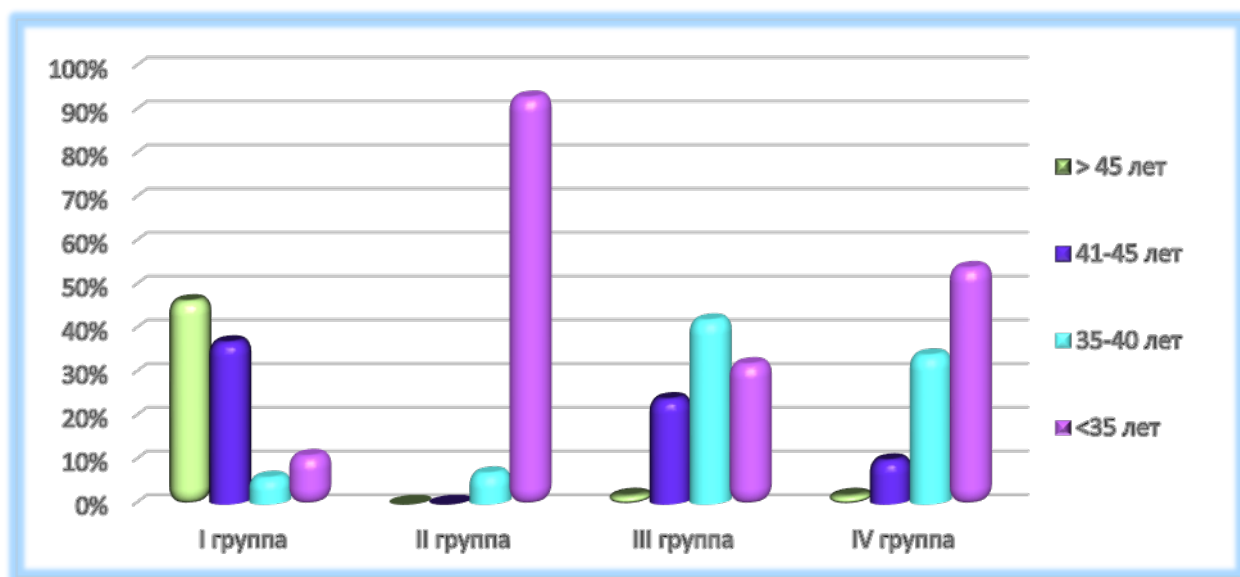


Рисунок 2 – Возрастная характеристика групп пациенток (частота встречаемости)

Представленные на Рисунке 2 показатели демонстрируют, что 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).

Анализ оценки индекса массы тела (ИМТ) женщин на момент постановки на учет по поводу развивающейся беременности показал отсутствие различий между группами по среднему показателю ИМТ. Однако, частота встречаемости повышенного ИМТ > 25 кг/м² оказалась преобладающей во всех группах, но была ниже в группах IV и II, чем в двух других ($p=0,005$; $p=0,010$; $p=0,004$; $p=0,008$). Анализ экстрагенитальной патологии показал, что по частоте встречаемости во всех группах женщин преобладали хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (Таблица 1, таблица 2, Рисунок 3).

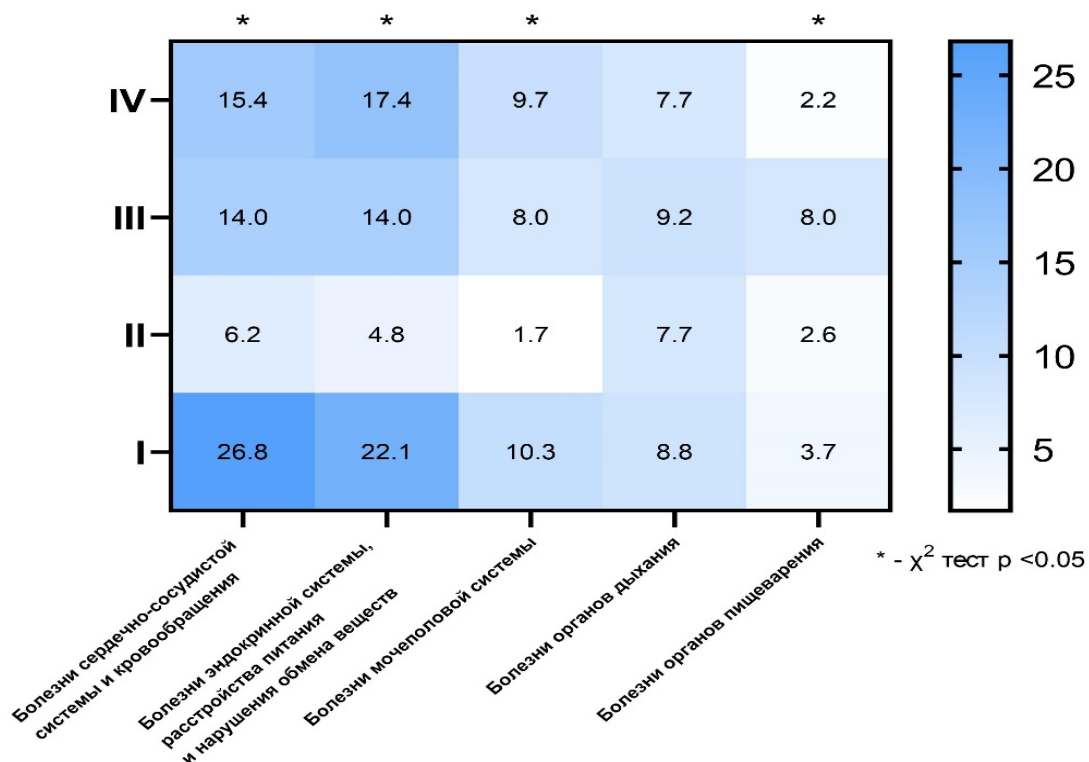


Рисунок 3 — Частоты (%) экстрагенитальных патологий у пациенток групп исследования

Таблица 1 – Средний возраст и индекс массы тела в группах исследования

Группы Параметры	I группа (n=70)	II группа (n=68)	III группа (n=89)	IV группа (n=82)	Сравнение групп, р					
					I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
Возраст, лет ($\pm$ ДИ)	43,3 $\pm$ 5,6	28,7 $\pm$ 3,2	36,6 $\pm$ 4,6	34,5 $\pm$ 4,3	0,000	0,011	0,295	0,000	0,009	0,006
< 35 лет	10 (11,3)	61 (92,6)	22 (32,0)	43 (53,8)	0,010	0,007	0,012	0,006	0,007	0,001
От 35 до 40 лет	5 (5,7)	7 (7,4)	44 (42,0)	32 (34,7)	0,003	0,010	0,098	0,321	0,002	0,002
От 41 до 45 лет	25 (36,6)	0 (0)	18 (24,0)	6 (9,6)	0,006	-	0,001	-	0,089	-
> 45 лет	30 (46,4)	0 (0)	1 (2,0)	1 (1,9)	0,000	-	0,123	-	0,010	-
ИМТ, кг/м ² ($\pm$ ДИ)	28,141 $\pm$ 4,0	28,9 $\pm$ 4,6	28,5 $\pm$ 3,7	28,2 $\pm$ 5,2	0,061	0,168	0,284	0,055	0,855	0,093
< 25	8 (8,9)	25 (36,0)	25 (22,0)	32 (34,7)	0,008	0,453	0,067	0,005	0,012	0,632
$\geq$ 25	62 (91,1)	43 (59,0)	64 (78,0)	50 (65,3)	0,005	1,000	0,010	0,004	0,452	0,008

Примечание: *p* – 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)

Таблица 2 – Экстрагенитальная патология у пациенток групп исследования

Группы Экстрагенитальная патология	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, р					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
Болезни сердечно-сосудистой системы и кровообращения	23 (26,8)	5 (6,2)	13 (14,0)	16 (15,4)	0,004	0,099	0,098	0,008	0,010	0,000
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	19 (22,1)	3 (4,8)	13 (14,0)	18 (17,4)	0,012	0,026	0,078	0,000	0,008	0,000
Болезни мочеполовой системы	9 (10,3)	1 (1,7)	7 (8,0)	10 (9,7)	0,546	0,431	0,065	0,065	0,084	0,000
Болезни органов дыхания	7 (8,8)	6 (7,7)	10 (9,2)	8 (7,7)	0,110	0,088	1,000	1,000	0,098	0,432
Болезни органов пищеварения	3 (3,7)	2 (2,6)	9 (8,0)	3 (2,2)	0,015	0,034	0,004	0,345	0,105	0,314

Примечание: *p* – 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 таблице 2 продемонстрировано, что на втором месте во всех группах стояли заболевания обмена веществ, эндокринная патология и нарушения питания, реже встречались болезни органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма), и с наименьшей частотой по нашим данным регистрировались болезни органов пищеварения и заболевания печени (болезнь Жильбера, хронический холецистит). Наиболее высокая частота встречаемости всех категорий экстрагенитальной патологии отмечается у женщин в I группе, где в более чем четверти случаев регистрировались хронические заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (варикозная болезнь, пролапс митрального клапана), а у оставшейся части пациенток болезни эндокринной системы (метаболический синдром, гипер- или гипопункция щитовидной железы). Наименьшая выраженность экстрагенитальной патологии ожидаемо отмечалась во II группе. Предполагается, что это обусловлено особым отбором в программу «Суррогатное материнство» женщин. В III и IV группах пациенток частота встречаемости экстрагенитальной патологии отличалась незначительно без статистической значимости.

Средний возраст наступления менархе в группах варьировал от 12 до 16 лет и статистически значимо не отличался, как и возраст вступления в половую жизнь. Средний возраст наступления менархе: I группа – $13,7 \pm 1,34$ лет, II группа – $12,6 \pm 2,6$ лет, III группа – $12,4 \pm 1,3$ года, IV группа – $13,5 \pm 1,4$ лет. Средний возраст вступления в половую жизнь: I группа – $19,6 \pm 4,6$ лет, II группа – $20,2 \pm 3,6$ лет; III группа – $19,6 \pm 4,3$ лет и IV группа – $19,0 \pm 2,8$ лет.

Менструальная функция у пациенток групп IV и II не была нарушена, и в среднем менструальный цикл длился от 25 до 35 дней. В группах I и III в анамнезе диагностировалось нарушение менструального цикла по типу олиго-аменореи.

Длительность бесплодия в I и III группах колебалась от 3 до 18 лет (Таблица 3, Рисунок 4).

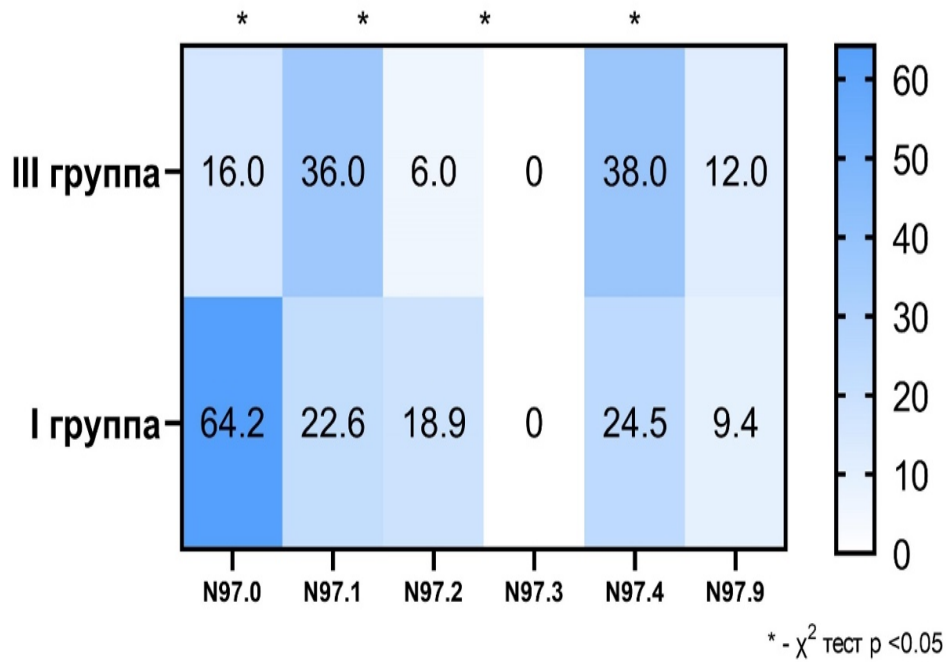


Рисунок 4 – Частоты (%) проявления факторов бесплодия у женщин, входящих в I и III группы

Таблица 3 – Факторы бесплодия у женщин, входящих в I и III группы

Группы Факторы бесплодия	I группа (n=70)	III группа (n=89)	Сравнение групп, p I и III группы
	АБС (%)	АБС (%)	
N97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции	59 (64,2)	15 (16,0)	0,002
N97.1. Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врожденной аномалией маточных труб или трубной непроходимостью)	21 (22,6)	34 (36,0)	0,010
N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врожденной аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки)	16 (18,9)	5 (6,0)	0,000
N97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения	-	-	-
N97.4. Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами	22 (24,5)	36 (38,0)	0,003
N97.9 Женское бесплодие неуточненное	8 (9,4)	13 (12,0)	0,187

Примечание: P – уровень значимости различий между группами: I группа – ЭКО-ДЯ; III группа – ЭКО-СО

В представленной таблице 3 продемонстрировано, что наибольшая частота встречаемости пациенток была с длительностью бесплодия 5–9 лет (36,9% и 47,6% в I группе и III группе соответственно). В обеих группах в большинстве случаев преобладало вторичное бесплодие (58,7% в I группе и 74,5% в III группе). У женщин этих групп в анамнезе были как самопроизвольные беременности, так и беременности после программы ЭКО. При анализе причин бесплодия у женщин I и III групп установлено, что в I группе болезни эндокринной системы встречались у 34 (64,2%) женщин, в то время как в III группе наиболее часто встречался трубный фактор бесплодия – у 18 (36%) женщин – и смешанный фактор (женский и мужской фактор бесплодия) – у 19 (38%) женщин ($p=0,000$). В I группе большинство пациенток имели в анамнезе одну или более попыток ЭКО. Максимальное зарегистрированное количество неудачных попыток ЭКО в этой группе составило 19. В III группе у половины пациенток беременность наступила после первой попытки вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Оценка гинекологического анамнеза у групп исследуемых пациенток показал, что частота встречаемости миомы матки преобладала во всех группах женщин (Таблица 4, Рисунок 5).

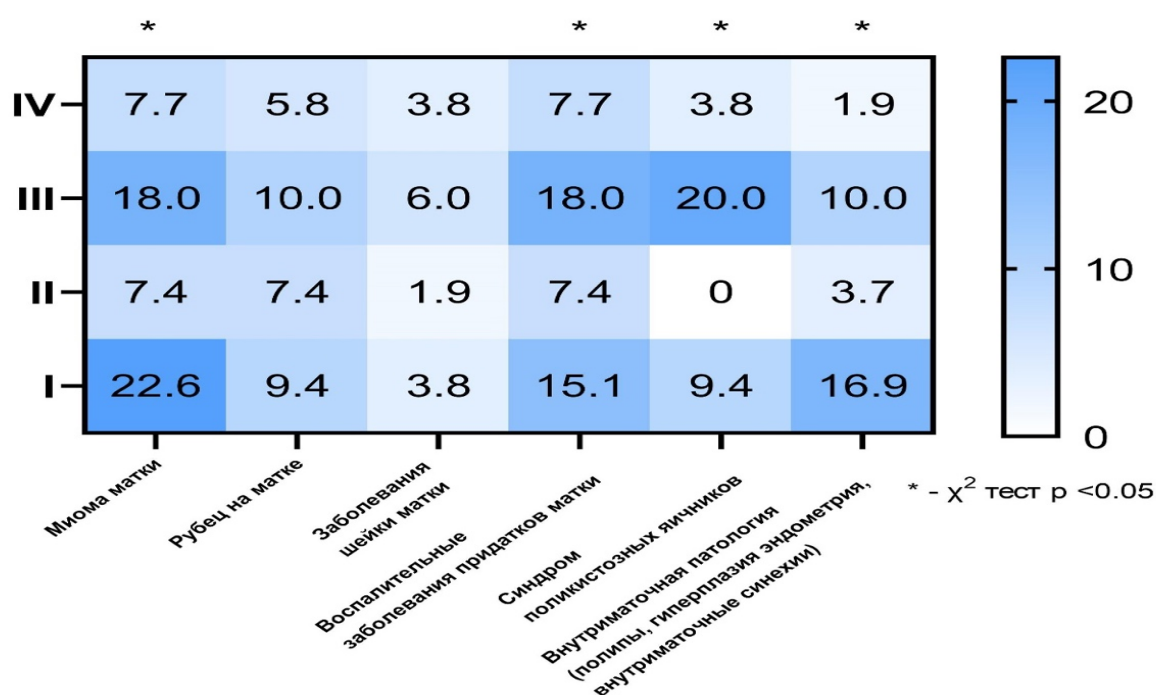


Рисунок 5 — Частоты (%) проявления гинекологических заболеваний у пациенток групп исследования

Таблица 4 – Гинекологические заболевания у пациенток групп исследования

Группы Гинекологические заболевания	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, p					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
Миома матки	19 (22,6)	7 (7,4)	19 (18)	4 (7,7)	0,010	0,378	0,012	0,010	0,259	0,012
Рубец на матке	8 (9,4)	7 (7,4)	11 (10)	3 (5,8)	0,083	0,252	0,085	0,425	0,312	0,252
Заболевания шейки матки	4 (3,8)	2 (1,9)	7 (6)	2 (3,8)	0,429	0,141	0,489	0,189	0,429	0,144
Воспалительные заболевания придатков матки	13 (15,1)	7 (7,4)	19 (18)	4 (7,7)	0,010	0,693	0,010	0,010	0,395	0,076
Синдром поликистозных яичников	7 (9,4)	0	21 (20)	2 (3,8)	0,073	-	0,011	-	0,011	-
Внутриматочная патология (полипы, гиперплазия эндометрия, внутриматочные синехии)	14 (16,9)	3 (3,7)	11 (10)	2 (1,9)	0,006	0,145	0,011	0,005	0,010	0,006

Примечание: p – 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)

Таблица 5 – Паритет у пациенток групп исследования

Группы Паритет	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, p					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
Первобеременные	24 (30,2)	0	39 (40,0)	21 (19,2)	0,144	-	0,012	-	0,092	-
Первородящие	58 (60,4)	0	54 (68,0)	41 (42,3)	0,189	-	0,136	-	0,385	-
Повторнородящие	27 (39,6)	68 (100,0)	22 (32,0)	48 (57,7)	0,011	-	0,005	0,000	0,089	0,000

Примечание: p – 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 представленной таблице 4 продемонстрировано, что на втором месте во всех группах стояли воспалительные заболевания придатков матки, реже встречались внутриматочная патология и рубец на матке, и с наименьшей частотой по нашим данным регистрировались заболевания шейки матки.

Наиболее высокая частота встречаемости всех категорий гинекологических заболеваний отмечается у женщин в I и III группах, где наиболее часто регистрировались миома матки, внутриматочная патология и воспалительные заболевания придатков матки.

Наименьшая выраженность гинекологической патологии ожидаемо отмечалась как во II, так и IV группе.

Как ранее уже отмечалось полученные результаты обусловлены отбором в программу «Суррогатное материнство» женщин, получивших медицинское заключение об удовлетворительном состоянии здоровья.

Стоит отметить, что эндокринные заболевания, которые могли служить причиной применения ЭКО, такие как синдром поликистозных яичников, с наибольшей частотой встречаемости регистрировались в III группе ($p=0,000$).

При оценке паритета у пациенток исследования следует обратить внимание на обязательное условие при вступлении в программу «Суррогатное материнство» в соответствие с приказом, на основании которого все женщины, вступающие в программу обязаны быть повторнородящими.

Примечательно, что 21% женщин из II группы уже ранее участвовали в программе суррогатного материнства и проходили её от 2 до 4 раз (Таблица 5, Рисунок 6).

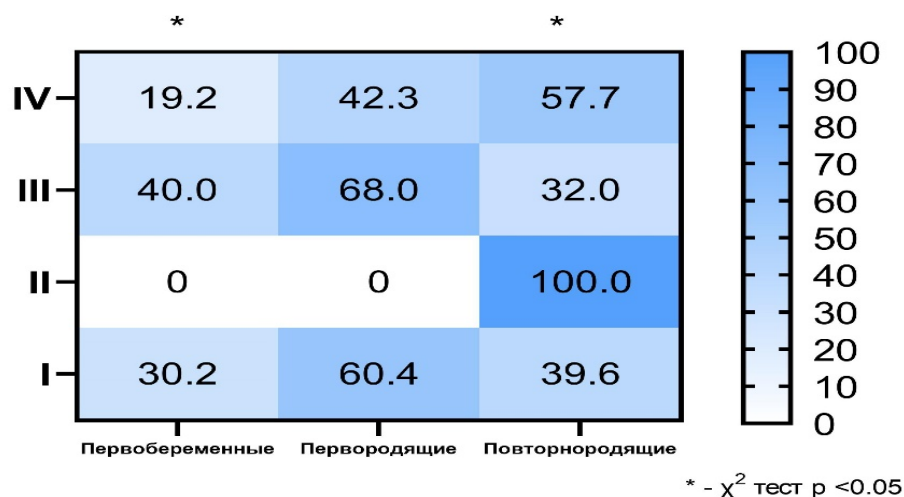


Рисунок 6 – Частоты (%), паритет у пациенток групп исследования

В связи с этим межгрупповое сравнение по паритету не является статистически значимым. При оценке паритета в контрольной и основных группах обращает внимание высокая частота первобеременных и первородящих и низкая частота повторнородящих в I и III группах.

Анализ исходов предыдущих беременностей показал, что у женщин I и III групп частота своевременных родов была ниже, чем в II и IV группах ($p < 0,05$) (Таблица 6, Рисунок 7).

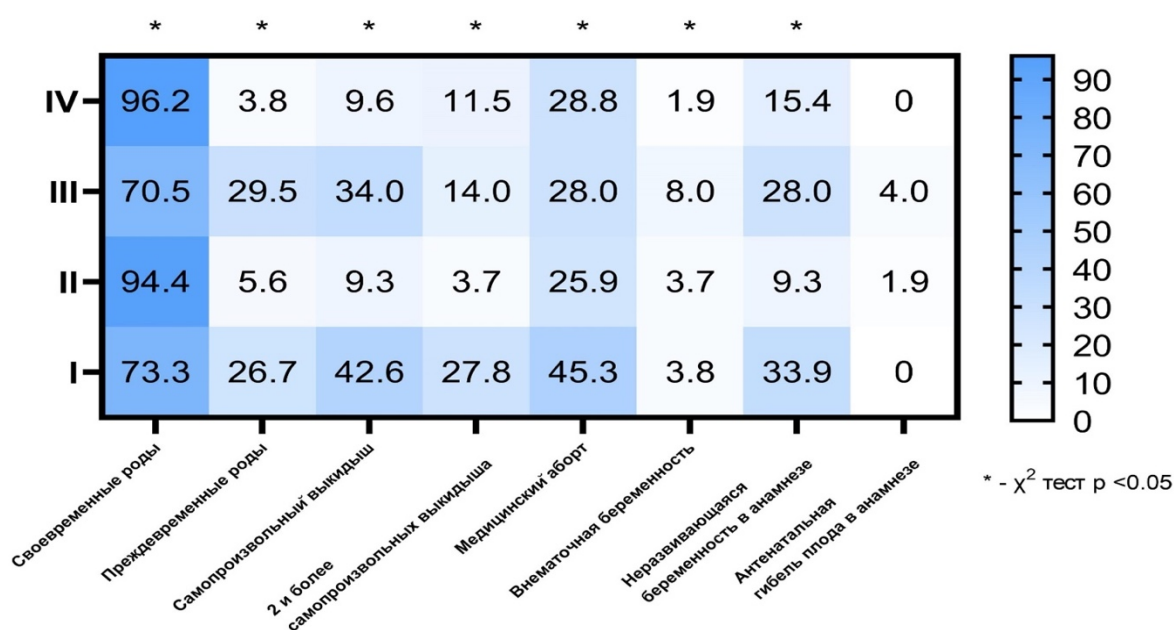


Рисунок 7 – Частоты (%) исходов предыдущих беременностей у пациенток групп исследования

Таблица 6 – Исходы предыдущих беременностей у пациенток групп исследования

Группы Исходы	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, p					
					I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
Своевременные роды	53 (73,3)	64 (94,4)	67 (70,5)	80 (96,2)	0,010	0,005	0,256	0,000	0,003	0,000
Преждевременные роды	27 (26,7)	4 (5,6)	22 (29,5)	2 (3,8)	0,004	0,232	0,002	0,008	0,003	0,012
Самопроизвольный выкидыш	35 (42,6)	8 (9,3)	36 (34)	9 (9,6)	0,000	0,349	0,000	0,000	0,012	0,000
2 и более самопроизвольных выкидыша	28 (27,8)	3 (3,7)	15 (14)	10 (11,5)	0,001	0,001	0,356	0,000	0,001	0,001
Медицинский аборт	37 (45,3)	22 (25,9)	29 (28)	27 (28,8)	0,000	0,529	0,187	0,009	0,006	0,823
Внематочная беременность	3 (3,8)	3 (3,7)	9 (8)	1 (1,9)	0,178	0,174	0,005	0,367	0,010	0,006
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	31 (33,9)	8 (9,3)	29 (28)	14 (15,4)	0,000	0,065	0,000	0,000	0,011	0,010
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	-	1 (1,9)	5 (4)	-	-	-	-	-	-	0,129

Примечание: p – 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 представленной таблице 6 отмечено, что в I и III группах зарегистрирована наибольшая частота преждевременных родов. Кроме того, в указанных группах также чаще регистрировался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез по сравнению с пациентками остальных групп: так самопроизвольные выкидыши в I группе регистрировались в 42,6% и в III группе – 34% ($p < 0,05$); неразвивающаяся беременность встречалась у 15% женщин из I группы и у 28% женщин из III группы. Частота проведения медикаментозного прерывания беременности встречалась у 45,3% женщин I группы. У 4% женщин в III группе в анамнезе встречалась антенатальная гибель плода и у 1,9% женщин во II группе. Важно отметить, что проведенный анализ исходов предыдущих беременностей показал, что частота отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (преждевременные роды, антенатальная гибель плода, внематочная беременность, невынашивание беременности) была выше у пациенток с бесплодием в анамнезе, а именно в I и III группах.

Для подтверждения соблюдения критериев включения/исключения на предмет наличия антифосфолипидного синдрома и полиморфизмов в генах, ассоциированных с тромботическим риском, был проведен анализ 365 индивидуальных карт беременных. АФС оценивали по наличию/отсутствию волчаночного антикоагулянта (ВА) и уровням антител (Ig G, IgM, IgA): к фосфолипидам, кардиолипину, фосфатидилсерину, бета 2- гликопротеину, аннексину, протромбину. Результаты молекулярно – генетического тестирования оценивались по 5 следующим основным полиморфизмам в генах гемостаза (так как 5 полиморфизмов были определены у 100% беременных): протромбина (F2: 20210), фактора 5 (F5: 1691, мутация Лейдена,), фибриногена бета (FGB: 455), метилен-тетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR: 677), метионин-синтазы (MTR: 2756).

По результатам проведенного анализа в исследуемых группах не были обнаружены антифосфолипидные антитела, что исключает диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС). Также не были выявлены значимые полиморфизмы генов системы гемостаза, относящиеся к высокой тромбогенному

рisku: протромбина (F2: 20210), фактора V (F5: 1691, мутация Лейдена) и бета-цепи фибриногена (FGB: 455). При этом выявлены следующие формы полиморфизмов в генах гемостаза (не являющиеся значимыми для определения к высокой группе риска): 1) полиморфизм 677 в гене MTHFR составил около 65 % в I и III группах, и около 30% у пациенток I и IV групп, при этом у пациенток III и IV групп значительно превалировали гетерозиготные формы 2) полиморфизм 2756 в гене метионин-синтазы составил 26 % - в I группе, 17% - в III группе, 19 % у пациенток II и IV групп, во всех группах в основном встречались только гетерозиготные формы 2) сочетание двух генных полиморфизмов системы гемостаза встречалось в целом по группе у 13 % беременных. Таким образом, все беременные исследуемых групп, по отсутствию значимых полиморфизмов в генах гемостаза и по отсутствию антифосфолипидных антител соответствуют критериям включения.

Таким образом, все группы пациенток отличались по возрастным характеристикам между собой, а наиболее схожие по среднему возрасту были женщины в III группе (чья беременность наступила с использованием собственных яйцеклеток) и контрольной группе (чья беременность наступила самопроизвольно).

Наиболее высокий средний возраст с преобладанием более старшей возрастной категории зарегистрирован у пациенток в I группе. Наиболее молодая по возрасту – II группа, что обусловлено участием в программе «Суррогатное материнство». Стоит отметить, что у женщин в I и III группах после 40 лет частота акушерских осложнений почти в 2 раза была выше, чем в этой же возрастной группе при самопроизвольно наступившей беременности.

Во всех группах исследования была отмечена высокая частота встречаемости избыточной массы тела даже на момент постановки на учет по поводу развивающейся беременности.

В нашем исследовании наиболее высокая частота соматической патологии и длительность бесплодия регистрировалась в I группе. Кроме того, у женщин I и III групп чаще наблюдался более осложнённый акушерско-гинекологический

анамнез, включающий такие состояния, как миома матки, рубец на матке, преждевременные роды, а также два и более самопроизвольных выкидыша, что также касалось и репродуктивного анамнеза. В то же время, у пациенток II группы была зафиксирована наименьшая частота соматических заболеваний. Проведённый анализ факторов риска на основе анамнестических данных выявил, что в I группе значительно чаще регистрировались неблагоприятные предикторы, способствующие развитию осложнений беременности.

3.1.2. Клиническая характеристика течения и исходов беременности у пациенток исследуемых групп

В первом и втором триместре беременности чаще встречалась в I и III группах (30,9 % и 38,4%) угроза прерывания беременности, тогда как угроза преждевременных родов с наибольшей частотой встречалась в I и II группе (50,0% и 33,3% соответственно).

В I группе истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) чаще была диагностирована по сравнению с остальными группами (I группа – 26,2%; II группа – 4,8%; III группа – 10,2%; IV группа – 4,3%). Коррекция ИЦН проводилась одним из способов:

- путем установки акушерского пессария в сочетании с медикаментозной терапией препаратами прогестерона (в I группе – у 20,9%; во II группе – у 2,4%; в III группе – у 7,1%; в IV группе – у 2,8% женщин);
- медикаментозной терапией препаратами прогестерона (в I группе – у 3,2%; во II группе – у 1,2%; в III группе – у 2,0%; в IV группе – у 1,5% женщин);
- наложением швов на шейку матки (в I группе – у 2,1%; во II группе – у 1,2%; в III группе – у 1,1% женщин).

Частота «больших акушерских синдромов» таких как ГАГ, преэклампсия и холестаз была достоверно выше в I группе по сравнению с группами ЭКО и IV группой (ГАГ – в 4,2 раза, преэклампсия – в 4,7 раза, холестаз – в 1,5 раза), при этом гестационный сахарный диабет (ГСД) и синдром задержки роста плода (ЗРП) определялся чаще в III группе (ГСД – в 1,5 раза; СЗРП – в 5,2 раза) по сравнению с I и II группами. В IV группе частота встречаемости ГАГ, преэклампсии и холестаза была сопоставима с II и III группами, стоит отметить, что ГСД в IV группе зарегистрировано не было.

Течение периода гестации у пациенток групп исследования представлено в Таблице 7 и на Рисунке 8.

Таблица 7 – Течение периода гестации у пациенток групп исследования

Группы Течение периода гестации	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, р					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
в I триместре Угроза прерывания беременности	22 (30,9)	13 (19)	34 (38,4)	18 (21,7)	0,067	0,078	0,096	0,011	0,011	0,000
во II триместре Угроза прерывания беременности	43 (52,4)	8 (11,9)	20 (23)	7 (8,7)	0,000	0,232	0,002	0,000	0,003	0,056
Истмико-цервикальная недостаточность	37 (26,2)	3 (4,8)	9 (10,2)	3 (4,3)	0,000	0,349	0,099	0,000	0,012	0,098
в III триместре Угрожающие преждевременные роды	35 (50)	23 (33,3)	23 (25,6)	5 (6,5)	0,001	0,001	0,011	0,000	0,001	0,231
СЗРП	3 (4,8)	4 (7,1)	21 (23)	2 (2,8)	0,245	0,099	0,009	0,099	0,006	0,003
Холестаз	7 (9,5)	-	4 (5,1)	3 (4,3)	0,084	-	0,317	-	0,365	-
Гестационный сахарный диабет	8 (11,9)	4 (7,1)	14 (15,7)	-	-	-	-	0,074	0,131	0,075
Гестационная артериальная гипертензия	23 (33,3)	8 (11,9)	6 (7,7)	11 (13)	0,004	0,365	0,073	0,004	0,000	0,129
Преэклампсия	18 (25,7)	6 (9,5)	4 (5,1)	7 (8,7)	0,001	0,549	0,342	0,009	0,000	0,227
Маловодие	3 (4,8)	6 (9,5)	6 (7,7)	3 (4,3)	0,742	0,065	0,076	0,095	0,097	0,483
Многоводие	3 (4,8)	6 (9,5)	4 (5,1)	3 (4,3)	0,654	0,098	0,124	0,088	0,329	0,427
Преждевременная отслойка плаценты	1 (1,4)	3 (4,4)	-	-	-	-	-	0,011	-	-
Преэклампсия тяжелой степени	5 (7,1)	4 (5,9)	1 (1,1)	1 (1,2)	0,000	0,098	0,443	0,623	0,003	0,096
Предлежание плаценты	2 (2,9)	2 (2,4)	2 (2,6)	-	-	-	-	0,442	0,351	0,521
Хориоамнионит	-	1 (1,5)	-	-	-	-	-	-	-	-

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)

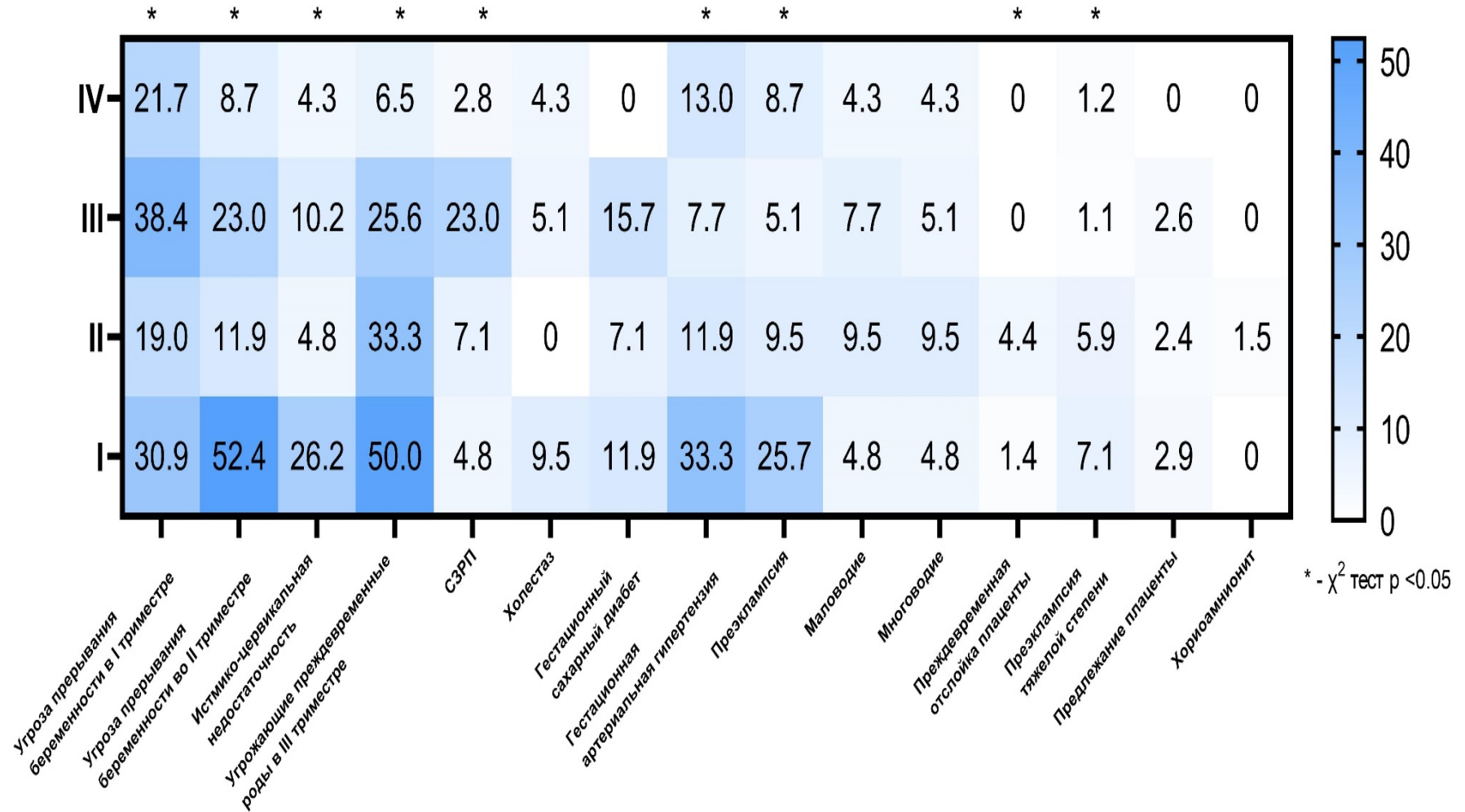


Рисунок 8 – Частоты (%) акушерских осложнений у пациенток групп исследования

В таблице 7 продемонстрировано, что многоводие и маловодие чаще регистрировали во II и III группах (многоводие установлено во II группе у 9,5%, в III группе – у 5,1%; маловодие установлено во II группе у 9,5%; в III группе – у 7,7% соответственно).

В I и II группах беременных (у 2,4% в I группе; у 7,1% во II группе) чаще регистрировалась преждевременная отслойка плаценты.

В III и IV группах данной патологии зарегистрировано не было.

У одной пациентки (1,5%) во II группе беременность осложнилась развитием хориоамнионита.

Частота преэклампсии и ГАГ также были заметно выше в I группе (преэклампсия встречалась в I группе у 25,7%; во II группе – у 9,5%; в III группе – у 5,1%; в IV группе – у 8,7% женщин; ГАГ установлена в I группе у 33,3%; во II группе – у 11,9%; в III группе – у 7,7%; в IV группе – у 13,0% женщин).

В 62,3% случаев женщин были родоразрешены в сроке беременности до 37 недель с преэклампсией.

Преэклампсия тяжелой степени в I группе была диагностирована в 11,1 % случаев.

Раннее начало преэклампсии является доказанным фактором риска неблагоприятного исхода беременности и родов, включая перинатальную и материнскую смертность [28] (Таблица 8, Рисунок 9).

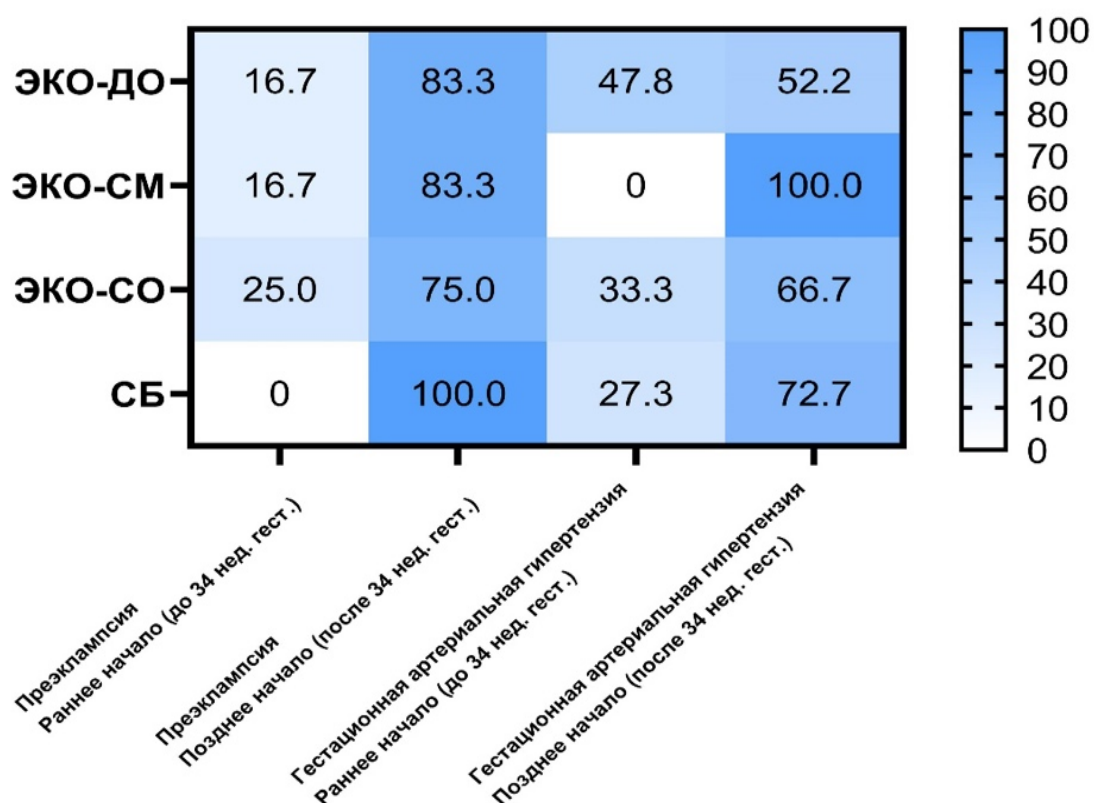


Рисунок 9 – Частоты (%) манифестации симптомов преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии у пациенток исследуемых групп

Таблица 8 – Манифестация симптомов преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии у пациенток исследуемых групп

Исследуемые группы	Преэклампсия		Гестационная артериальная гипертензия	
	Раннее начало (до 34 недели гестации)	Позднее начало (после 34 недели гестации)	Раннее начало (до 34 недели гестации)	Позднее начало (после 34 недели гестации)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ЭКО-ДО 18 (25,7) / 23 (33,3)	3 (16,7)	15 (83,3)	11 (47,8)	12 (52,2)
ЭКО-СМ 6 (9,5) / 8 (11,9)	1 (16,7)	5 (83,3)	0	8 (100,0)
ЭКО-СО 4 (5,1) / 6 (7,7)	1 (25,0)	3 (75,0)	2 (33,3)	4 (66,7)
СБ 7 (8,7) / 11 (13,0)	0	7 (100,0)	3 (27,3)	8 (72,7)

На основании полученных данных на рисунке 9 и таблице 8 установлено, что в I группе наблюдалась статистически значимо высокая частота

возникновения преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии, как с ранним, так и с поздним началом.

Сроки родоразрешения статистически значимо в среднем по группам не отличались и составили $36,7 \pm 3,3$; $37,4 \pm 2,5$; $37,6 \pm 2,7$; $38,5 \pm 0,9$ недель соответственно (Таблица 9, Рисунок 10).

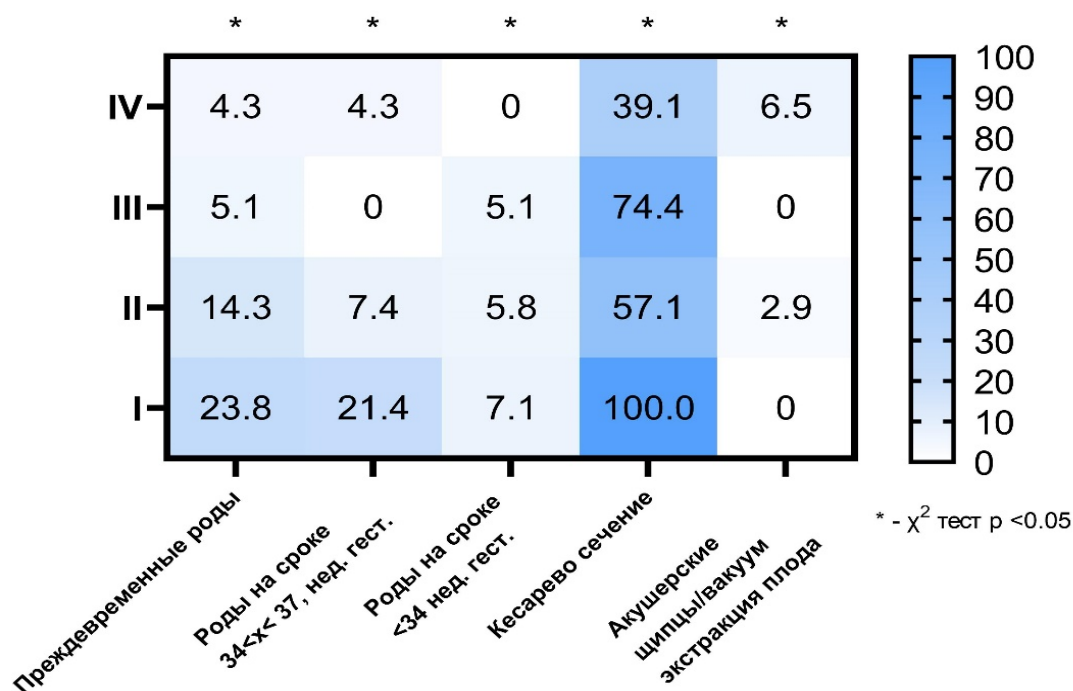


Рисунок 10 – Частоты (%) исходов предыдущих беременностей у пациенток групп исследования

Так, частота преждевременных родов при сроке гестации менее 34 недель оказалась наивысшей среди всех групп пациенток, у которых беременность наступила в результате ЭКО. При сроке гестации 34–37 недель наиболее высокая частота преждевременных родов наблюдалась в I и II группах.

На сроке гестации 34–37 недель частота преждевременных родов была наиболее высокой в I и II группах.

Таблица 9 – Исходы предыдущих беременностей у пациенток групп исследования

Группы Сроки и способы родоразрешения	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, р					
					I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
Срок родоразрешения, недели	36,7±3,3	37,4±2,5	37,6±2,7	38,5±0,9	0,067	0,078	0,096	0,063	0,212	0,356
Преждевременные роды	17 (23,8)	9 (14,3)	5 (5,1)	4 (4,3)	0,000	0,009	0,499	0,003	0,002	0,008
Роды на сроке < 37 нед гестации, но >34 нед	12 (21,4)	5 (7,4)	-	4 (4,3)	0,001	0,098	-	0,000	-	-
Роды на сроке < 34 нед гестации	5 (7,1)	4 (5,8)	5 (5,1)	-	-	-	-	0,374	0,067	0,048
Кесарево сечение	70 (100)	39 (57,1)	67 (74,4)	32 (39,1)	0,000	0,008	0,006	0,001	0,001	0,009
Акушерские щипцы/вакуум экстракция плода	-	2 (2,9)	-	6 (6,5)	-	0,001	-	-	-	-
Кровопотеря при операции кесарево сечения (мл)	650,0±59,9	616,1± 69,9	614,5± 74,8	619,4± 77,0	0,000	0,334	0,622	0,005	0,011	0,556
Кровопотеря при самопроизвольных родах (мл)	-	461,6± 281,8	471,4± 230,7	364,76± 234, 5	-	0,009	0,009	-	-	0,198

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)

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.

Проведена оценка неонатального статуса, гестационного возраста, физических показателей, включая наличие врожденных пороков и малых аномалий развития у новорожденных.

В Таблице 10 и на Рисунке 11 представлены клинические данные о новорожденных у пациенток из исследуемых групп.

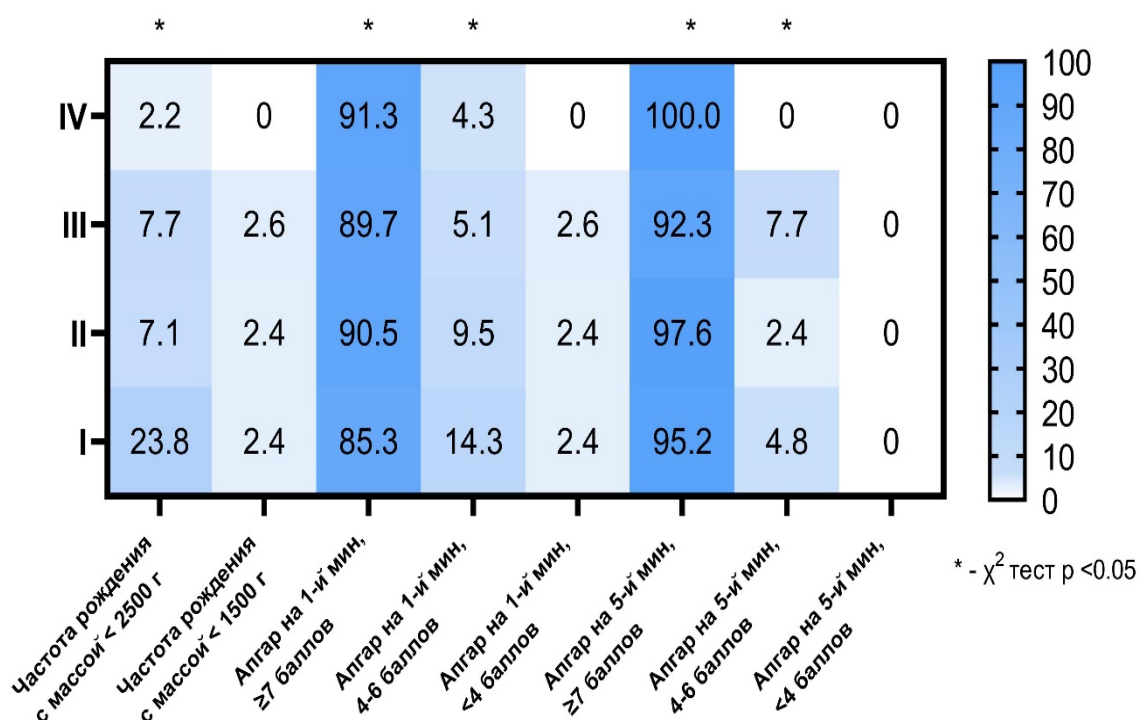


Рисунок 11 – Частоты (%) встречаемости клинических характеристик новорожденных у пациенток исследования

Таблица 10 – Клиническая характеристика новорожденных у пациенток групп исследования

Группы Течение периода гестации	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, р					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
Средняя масса новорожденных, г	3144,7± 543,1	3580,7± 501,4	3357,6± 520,8	3440,7± 411,2	0,345	0,512	0,943	0,532	0,381	0,837
Частота рождения с массой < 2500 г	17 (23,8)	5 (7,1)	7 (7,7)	2 (2,2)	0,000	0,009	0,002	0,001	0,009	0,556
Частота рождения с массой < 1500 г	2 (2,4)	2 (2,4)	2 (2,6)	-	-	-	-	-	0,745	0,798
Средняя длина новорожденных, см	49,7±3,1	52,1±2,5	51,2±2,4	51,2±1,9	0,003	0,087	0,853	0,003	0,002	0,037
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	7,4±0,7	7,8±0,5	7,5±1,4	7,8±0,7	0,045	0,072	0,043	0,032	0,381	0,037
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	8,1±0,6	8,4±0,5	8,1±1,4	8,3±0,6	0,146	0,479	0,921	0,023	0,841	0,556
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, 7 и более баллов	60 (85,3)	62 (90,5)	79 (89,7)	75 (91,3)	0,006	0,293	0,932	0,039	0,045	0,798
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, от 4 до 6 баллов	10 (14,3)	7 (9,5)	5 (5,1)	4 (4,3)	0,003	0,009	0,204	0,002	0,001	0,002
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, меньше 4 баллов	2 (2,4)	2 (2,4)	2 (2,6)	-	-	-	-	0,936	0,857	0,755
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, 7 и более баллов	67 (95,2)	67 (97,6)	82 (92,3)	82 (100)	0,085	0,059	0,043	0,532	0,381	0,837
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, от 4 до 6 баллов	3 (4,8)	2 (2,4)	7 (7,7)	-	-	-	-	0,352	0,089	0,006
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, меньше 4 баллов	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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)

По полученным результатам средняя масса новорожденных в группах статистически значимо не отличалась и составила $3144,7 \pm 543,1$ г; $3580,7 \pm 501,4$ г; $3357,6 \pm 520,8$ г; $3440,7 \pm 411,2$ г соответственно (Рисунок 12).

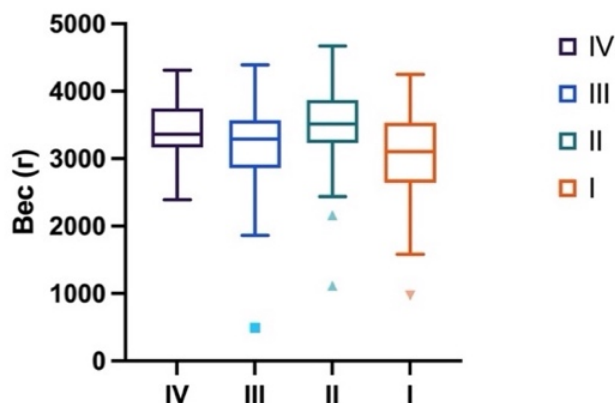


Рисунок 12 – Средняя масса новорожденных

Анализ показал, что в I группе частота рождения детей с массой менее 2500 г была статистически значимо выше и составила 23,8%, тогда как во II группе — 7,1%, в III группе — 7,7%, а в IV группе — 2,2%. Частота рождения детей с массой менее 1500 г не продемонстрировала значимых различий между группами, где применялось ЭКО. В контрольной группе новорожденные с массой менее 1500 г зарегистрированы не были.

Средняя длина новорожденных в группах статистически значимо не отличалась и составила $49,7 \pm 3,1$ см; $52,1 \pm 2,5$ см; $51,2 \pm 2,4$ см; $51,2 \pm 1,9$ см (Рисунок 13).

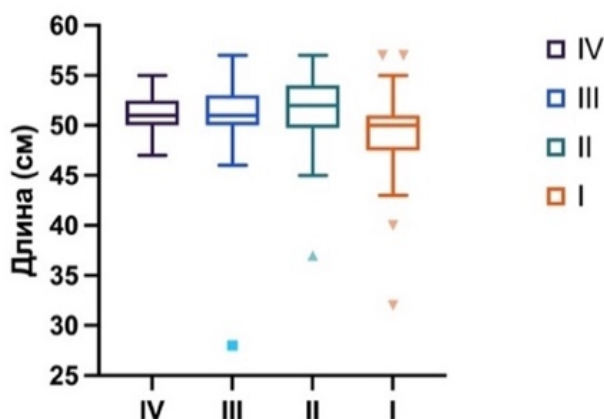


Рисунок 13 – Средняя длина новорожденных

Оценка по шкале Апгар на 1й и 5й минуте статистически не отличалась во всех исследуемых группах (Рисунок 14 и 15).

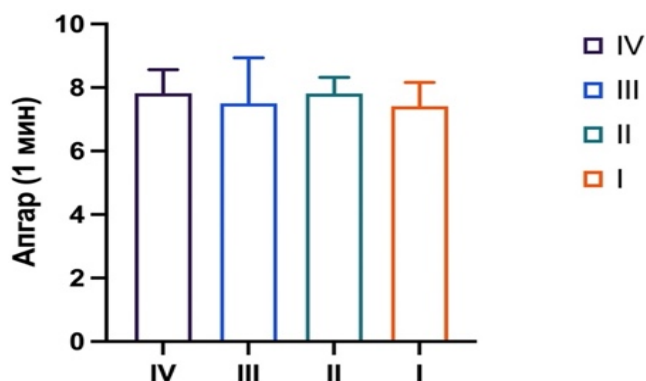


Рисунок 14 – Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте

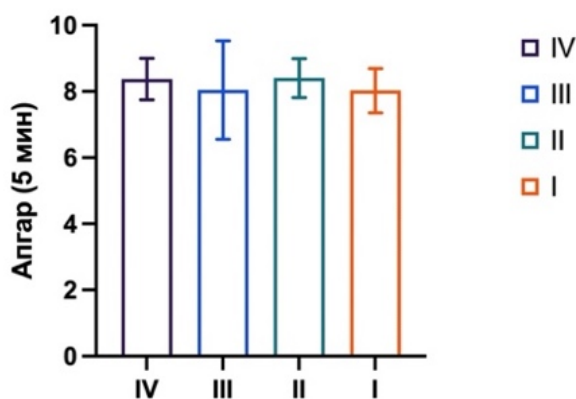


Рисунок 15 – Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте

В то же время в I и II группах чаще фиксировалось рождение детей с более низкими показателями по шкале Апгар по сравнению с III и IV группами. В частности, в I группе 14,3% новорожденных имели оценку от 4 до 6 баллов на 1-й минуте, во II группе — 9,5%, в III группе — 5,1%, а в IV группе — 4,3%, что в 3,2 раза ниже по сравнению с I группой. При этом статистически значимых различий по весу, росту новорожденных и оценке по шкале Апгар между группами не выявлено. Анализ состояния новорожденных показал, что частота патологий у новорожденных была статистически выше в группах, где беременность наступила в результате ЭКО (Рисунок 16).

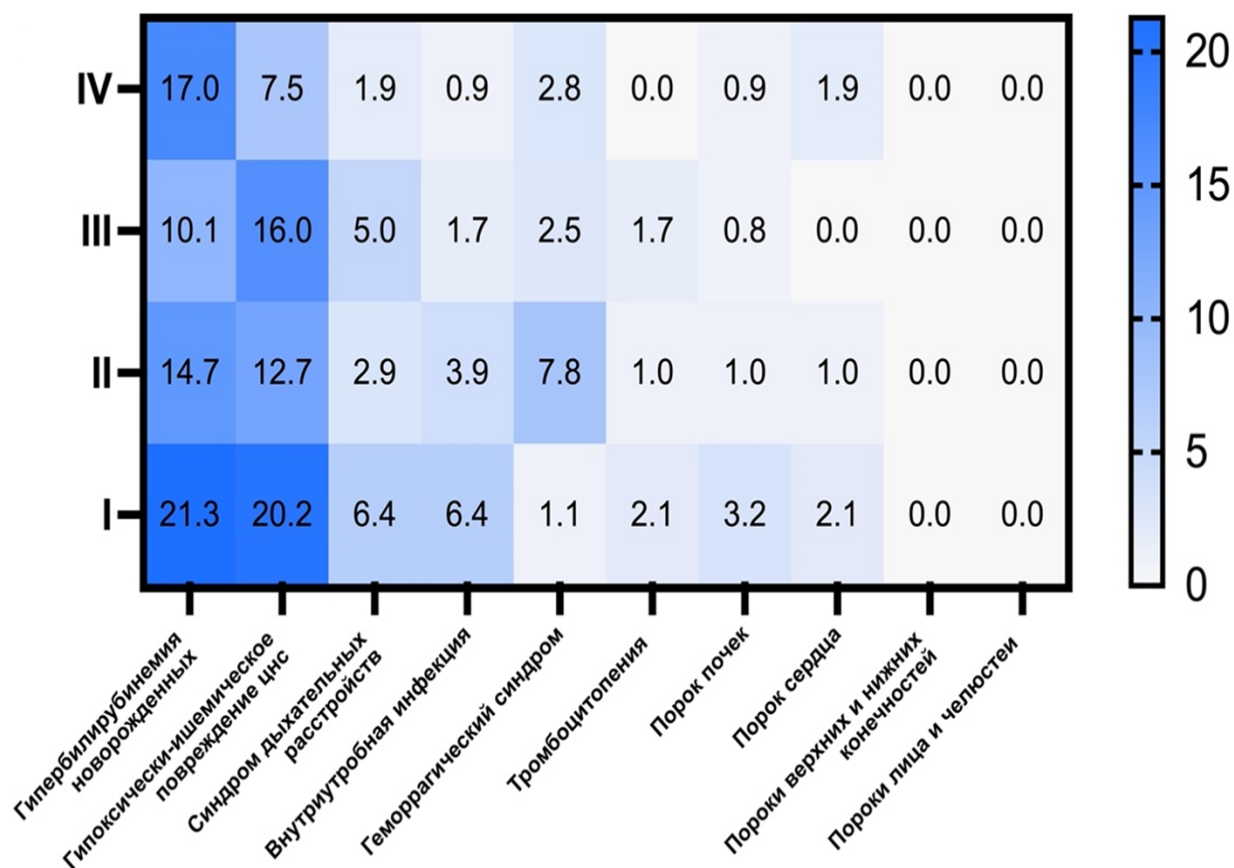


Рисунок 16 – Частота (%) встречаемости патологических состояний новорожденных

Так, в I группе чаще, чем в других группах обследуемых, чья беременность наступила после ЭКО, встречалось 80% из всех осложнений новорожденных, а именно, гипербилирубинемия новорожденных встречалась у 20 (21,3%) детей, гипоксически-ишемическое повреждение центральной нервной системы у 19 (20,2%) детей, синдром дыхательных расстройств у 6 (6,4%) детей, внутриутробная инфекция у 6 (6,4%) детей, геморрагический синдром у 1 (1,1%) ребенка, тромбоцитопения у 2 (2,1%) детей.

Стоит отметить, что в группе ЭКО-СМ частота геморрагического синдрома была наибольшей и встречалась у 8 (7,8%) детей, тромбоцитопения у 1 (1,5%) детей. В контрольной группе частота встречаемости патологии новорожденных была наименьшей.

Беременность после ЭКО связана с повышенным риском характерных гестационных и перинатальных осложнений.

Таким образом, беременность, наступившая после применения различных программ ЭКО чаще сопровождается развитием таких осложнений как: ГАГ, во II триместре угроза прерывания беременности, ИЦН (48,8%), преждевременные роды, холестаз (13,4%), ПЭ (29,3%), ГСД (17,3%). Для пациенток по программе «Суррогатное материнство» и с собственными ооцитами, и в I и во II триместре угроза прерывания беременности, преждевременные роды, ГАГ, СЗРП, холестаз (13,4%), ПЭ (29,3%), ГСД (17,3%). ПОНРП характерна только для пациенток по программе «Суррогатное материнство». Наиболее высокая частота преждевременных родов на сроке гестации менее 33 недель отмечена во всех группах пациенток, чья беременность наступила с помощью ВРТ. На сроке гестации 33–37 недель частота преждевременных родов была наиболее высокой в группе пациенток с донорскими ооцитами и в программе «Суррогатное материнство». Анализ состояния новорожденных также показал наиболее высокую частоту патологических состояний новорожденных у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

3.2. Гемореологические и гемостазиологические профили у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО

Для выявления наиболее информативных гемореологических показателей и параметров системы гемостаза в оценке акушерских осложнений было проведено сопоставление лабораторных профилей и выявление значимых различий у пациенток групп исследования в I триместре беременности.

3.2.1. Лабораторные профили у пациенток групп исследования в I триместре беременности

Гемореологические характеристики крови у пациенток групп исследования в первом триместре беременности представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Реологические параметры крови у пациенток групп исследования в первом триместре беременности

Группы Параметры	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, p					
	(Md; Q)	(Md; Q)	(Md; Q)	(Md; Q)	I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
Гемоглобин, г/л	105 [95; 121]	110 [99; 131]	109 [94; 129]	116 [98; 132]	0,627	0,924	0,426	0,874	0,982	0,943
Гематокрит, %	36,3 [29,1; 39,0]	33,7 [28,6; 38,2]	35,9 [28,4; 40,2]	34,2 [28,4; 39,7]	0,434	0,968	0,848	0,772	0,910	0,647
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	4,3 [3,4; 4,3]	4,0 [3,6; 4,8]	4,1 [3,5; 4,9]	4,2 [3,6; 5,0]	0,876	0,810	0,963	0,768	0,825	0,913
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	8,4 [6,7; 9,2]	8,6 [6,9; 9,6]	8,3 [6,4; 9,5]	8,8 [6,2; 10,0]	0,615	0,743	0,395	0,906	0,859	0,824
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	256 [189; 295]	271 [215; 324]	264 [223; 306]	269 [205; 319]	0,799	0,952	0,934	0,620	0,870	0,683
СОЭ, мм/час	21 [15; 30]	23 [17; 32]	24 [15; 34]	20,0 [14; 32]	0,920	0,873	0,899	0,869	0,569	0,912
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]	0,000	0,798	0,000	0,000	0,261	0,000
Амплитуда агрегации, Amp	17,8 [11,0; 20,6]	13,4 [10,6; 15,8]	16,7 [11,3; 19,2]	13,3 [9,5; 16,0]	0,001	0,564	0,002	0,002	0,624	0,003
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]	0,000	0,985	0,002	0,005	0,639	0,008
Время образования трехмерных агрегатов, Ts	14,6 [11,5; 18,82]	22,1 [16,2; 25,5]	16,0 [14,1; 20,6]	19,5 [12,2; 24,7]	0,000	0,543	0,003	0,004	0,475	0,004
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]	0,000	0,677	0,000	0,001	0,597	0,000
Скорость полной деагрегации, γ-dis	402 [371; 434]	268 [202; 306]	377 [324; 405]	290 [215; 325]	0,000	0,805	0,000	0,000	0,514	0,000

Продолжение Таблицы 11

Группы Параметры	I (n=70)	II (n=68)	III (n=89)	IV (n=82)	Сравнение групп, p					
	(Md; Q)	(Md; Q)	(Md; Q)	(Md; Q)	I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
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	0,000	0,719	0,000	0,001	0,005
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	0,000	0,645	0,000	0,001	0,006
ADAMTS-13, МЕ/мл	1,49 [1,26;1,73]	1,95 [1,7;2,2]	1,55 [1,33;1,82]	2,07 [2,01;2,32]	0,000	0,686	0,000	0,000	0,711	0,002
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]	0,000	0,644	0,522	0,000	0,000	0,237
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]	0,010	0,422	0,518	0,007	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	0,000	0,906	0,000	0,899	0,000
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]	0,000	0,725	0,006	0,000	0,001	0,012
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]	0,000	0,001	0,000	0,000	0,010	0,000

Примечание: p – 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)

По уровню эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов и СОЭ достоверных отличий между группами выявлено не было.

Установлено, что реологические характеристики эритроцитов в первом триместре беременности 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. Такие реологические характеристики как амплитуда агрегации, индекс агрегации и скорости полной дезагрегации (γ -dis), отражающей плотность эритроцитарных агрегатов, были статистически значимо выше в группах пациенток I и III групп по сравнению с женщинами из II и IV групп. Значимые отличия наблюдались и по деформируемости эритроцитов, которая была значительно снижена в этих группах и по укорочению времени образования монетных столбиков (Tf) и трехмерных агрегатов (Ts) (Рисунок 17).

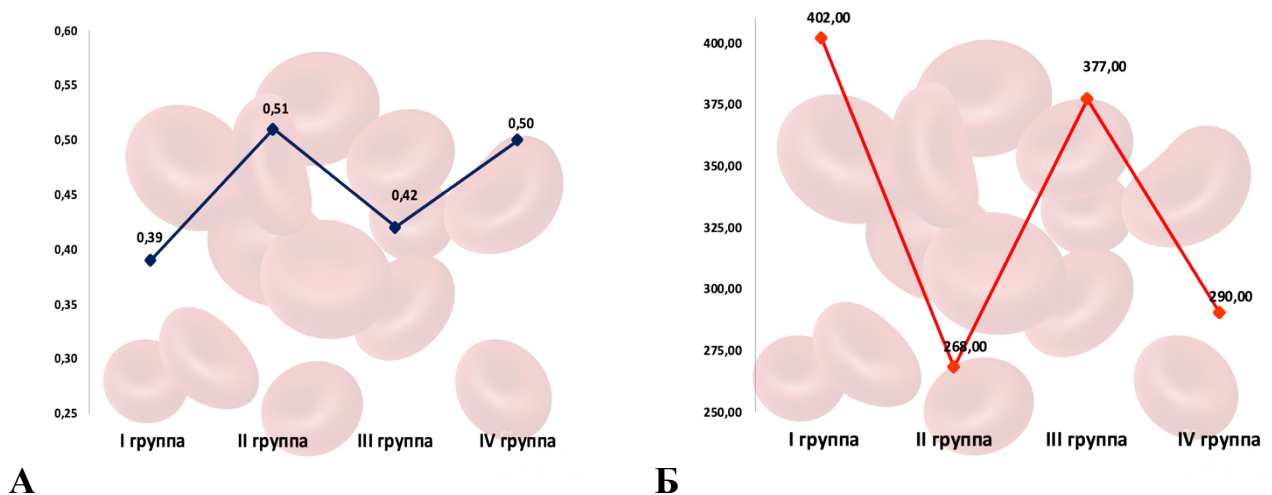


Рисунок 17 – А: Деформируемость эритроцитов у пациенток групп исследования в первом триместре беременности. Б: скорость полной дезагрегации у пациенток групп исследования в первом триместре беременности

Снижение деформируемости, увеличение плотности агрегатов эритроцитов, снижение ADAMTS-13 у беременных I и III групп может свидетельствовать о нарушении кровотока в зоне микроциркуляции.

Изучена агрегационная активность тромбоцитов с разными индукторами в группах I, II, III и IV (Рисунок 18).

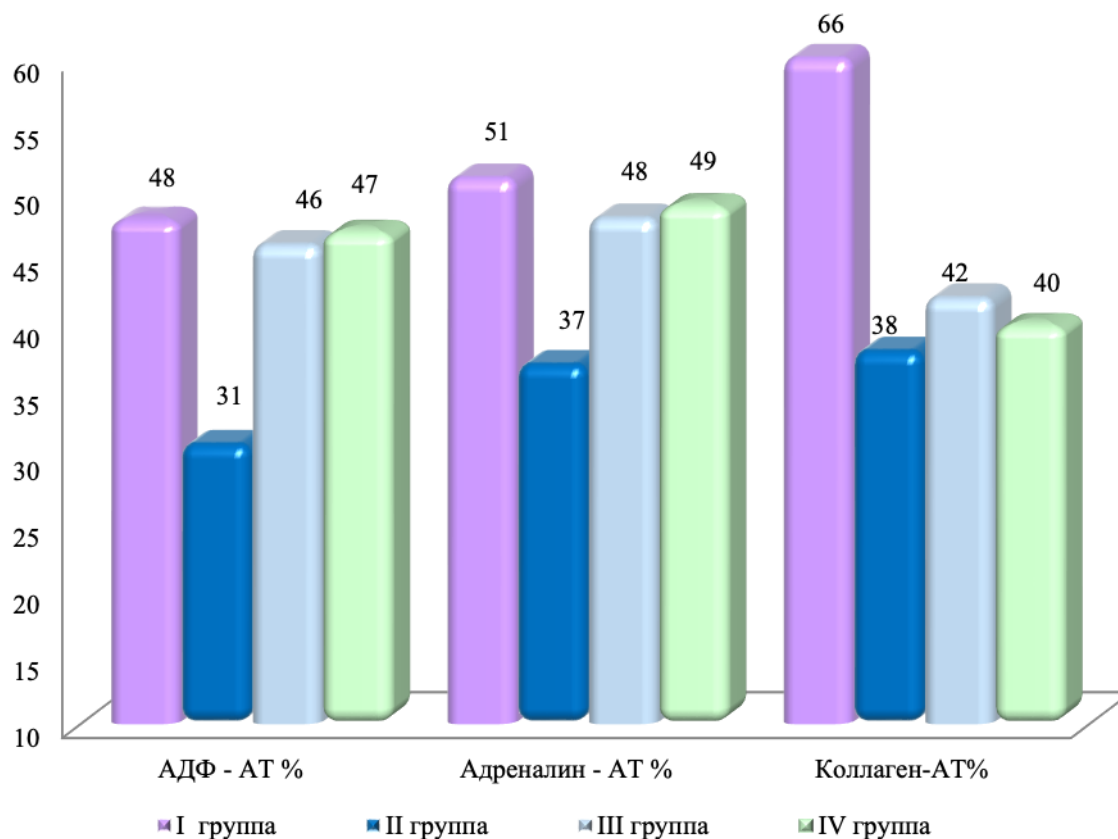


Рисунок 18 – Агрегация тромбоцитов у пациенток групп исследования в первом триместре беременности

При изучении агрегационной активности тромбоцитов с разными индукторами выявлено, что уровни АДФ- и Адр-АТ не отличаются в группах I, III и IV, а АТ, индуцированная коллагеном, значительно выше в группе I. Возможно, это свидетельствует о значительной активации первичного звена гемостаза.

Анализ показателей плазменного звена гемостаза и функции эндотелия в первом триместре беременности показал значимые различия (Таблица 12).

Таблица 12 – Статистически значимые показатели плазменного гемостаза и функции эндотелия у пациенток групп исследования в первом триместре беременности

Группы Параметры	I (n=70) (Md; Q)	II (n=68) (Md; Q)	III (n=89) (Md; Q)	IV (n=82) (Md; Q)	Сравнение групп, p					
					I и IV	II и IV	III и IV	I и II	I и III	II и III
фактор свертывания VIII, %	188,0 [179,3;192,1]	106,0 [121,3;134,5]	147,0 [140,4;152,6]	98,0 [99,6;112,5]	0,000	0,725	0,006	0,000	0,001	0,012
фактор свертывания XII, %	165,0 [159,6;172,2]	116,0 [93,4;124,7]	104,0 [97,2;114,7]	97,6 [89,3;104,9]	0,000	0,668	0,834	0,009	0,003	0,893
D-димер, нг/мл	468,0 [350,7;515,7]	224,0 [199,2;284,6]	459,0 [438,5;505,3]	449,0 [394,6;501,2]	0,823	0,000	0,906	0,000	0,899	0,000
t-PA, 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]	0,000	0,001	0,000	0,000	0,010	0,000
PLG (%)	80,2 [76,1;82,3]	129,4 [73,5;79,8]	88,7 [78,8;83,9]	125,2 [121,3;129,8]	0,000	0,789	0,000	0,000	0,105	0,510
VWF % антиген	162,6 [144,7;179,1]	98,6 [85,2;109,1]	155,5 [151,4;175,2]	123,4 [106,8;140,9]	0,001	0,136	0,002	0,000	0,688	0,001
ADAMTS-13, МЕ/мл	1,49 [1,26;1,73]	1,95 [1,7;2,2]	1,55 [1,33;1,82]	2,07 [2,01;2,32]	0,000	0,686	0,000	0,000	0,711	0,002
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]	0,010	0,422	0,518	0,007	0,364	0,555

Примечание: p – 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)

Наибольший уровень D-димера и активность VIII и XII факторов свертывания крови был выявлен в I группе пациенток. Отмечался наиболее низкий уровень D-димера у пациенток II группы, при этом его уровень в остальных группах достоверно не отличался. Повышенный уровень фибриногена был выявлен в группе I по сравнению с другими группами.

Активность фибринолиза имела разную картину (Рисунок 19).

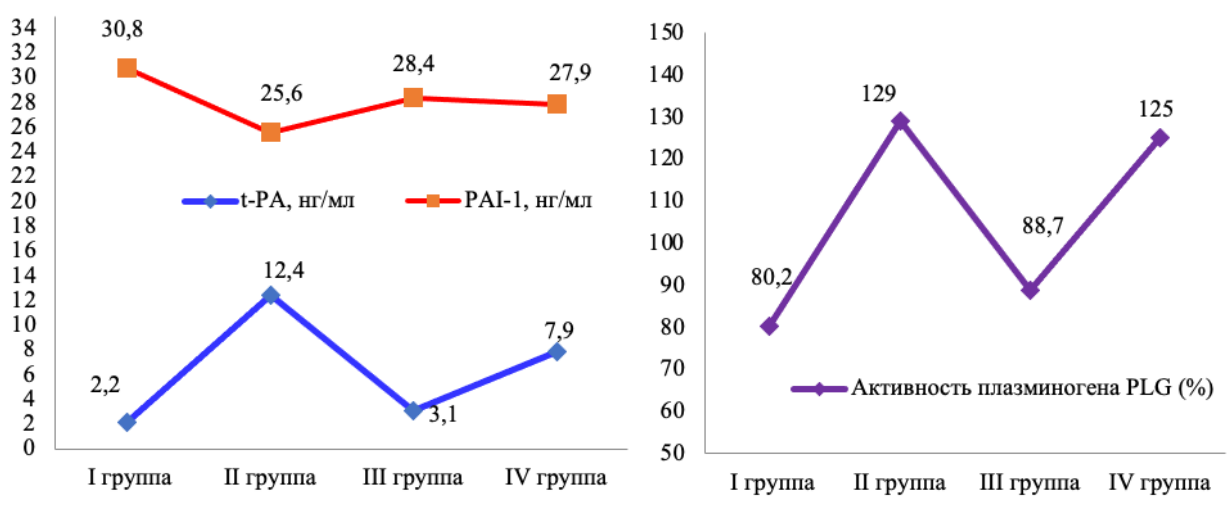


Рисунок 19 – Картина фибринолиза у пациенток групп исследования в первом триместре беременности

В группах I и III наблюдалось снижение его активности (по уровню t-PA и по активности плазминогена), достигая умеренной его депрессии в группе I. Тогда как при самопроизвольно наступившей беременности и у суррогатных матерей, наоборот, наблюдалась значительная активация фибринолиза, наиболее выраженная в группе II. При этом уровень ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) во всех группах пациенток статистически значимо не отличался (I и IV – $p=0,077$; II и IV – $p=0,534$; III и IV – $p=0,091$; I и II – $p=0,054$; I и III – $p=0,615$; II и III – $p=0,059$).

3.2.2. Гемореологические и гемостазиологические картины у пациенток после ЭКО в течение периода гестации

Для изучения динамики реологических и геостазиологических характеристик крови в течение гестационного периода были построены гомограммы пациенток в трех триместрах беременности.

Гемореореологический профиль женщин из IV группы в течение периода гестации характеризовался увеличением не только размеров и количества эритроцитов, но и усилением их агрегационных свойств:

- укорочение времени образования монетных столбиков и трехмерных агрегатов;
- увеличение амплитуды и индекса агрегации при практически неизменной их деформируемости.
- увеличение уровня фибриногена, СОЭ, гематокрита и АДФ- и Адр-АТ во II и III триместрах.

Все эти изменения характерны для нормально протекающей физиологической беременности.

В I группе женщин на фоне изначально нарушенных реологических характеристик крови по мере увеличения срока гестации наблюдалась картина прогрессирования изменений как макро-, так и микрореологических параметров крови (Рисунок 20 и 21).

I триместр

II триместр

III триместр

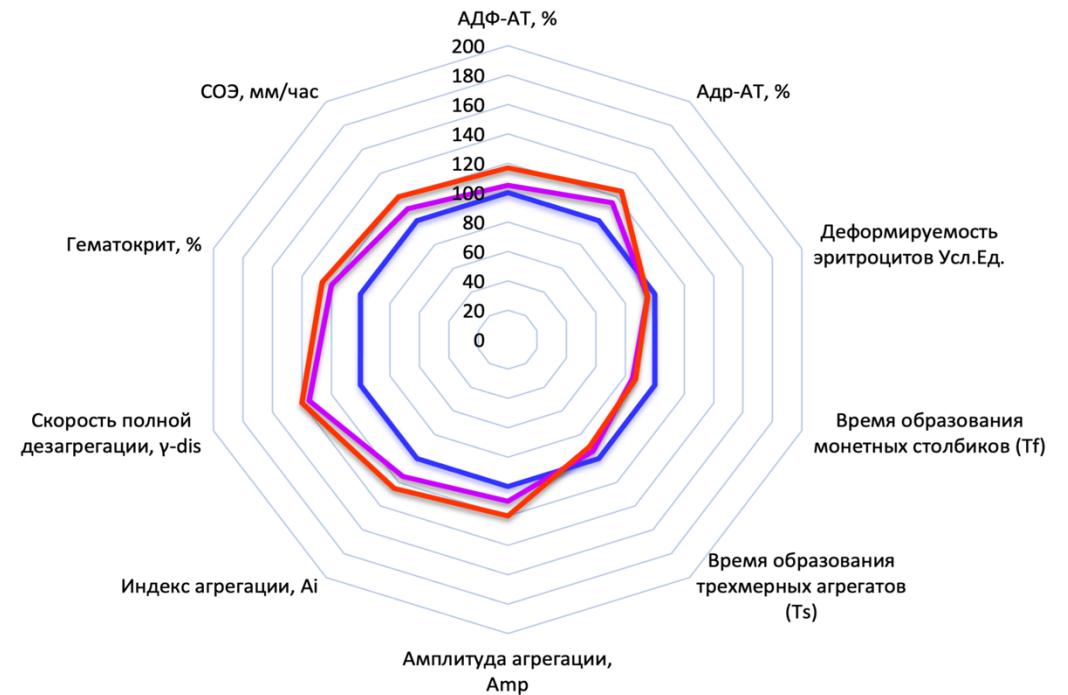
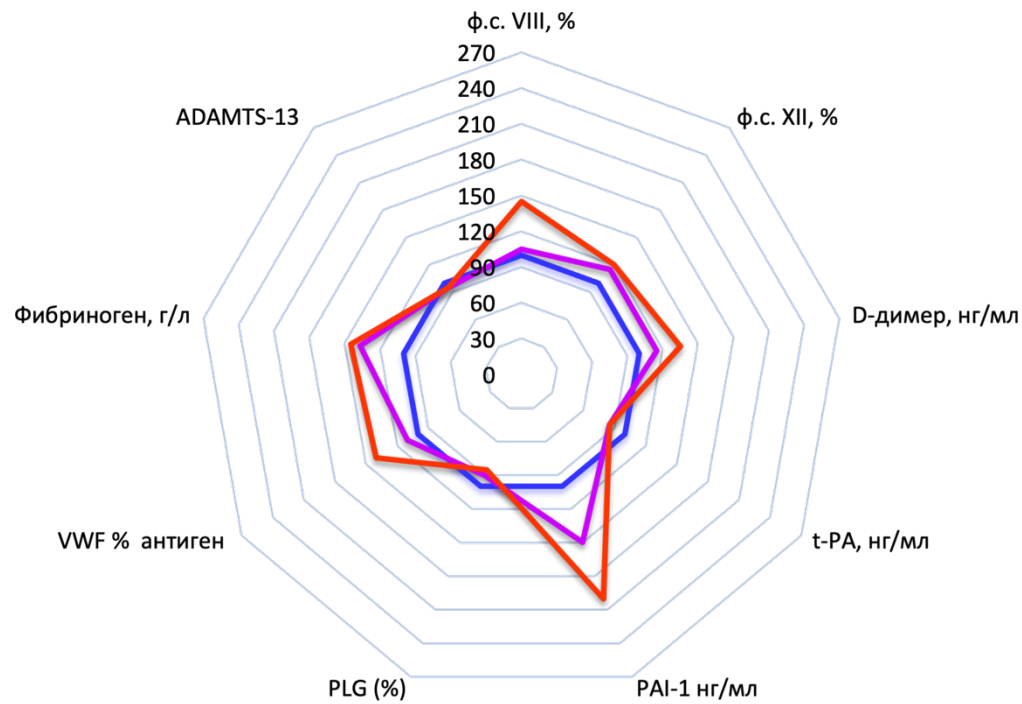


Рисунок 20 – Гемореологический и гемостазиологический профиль у женщин IV группы в течение периода гестации

Примечание: Значения показателей в I триместре приняты за 100%. Все изменения указаны в % относительно первого триместра беременности

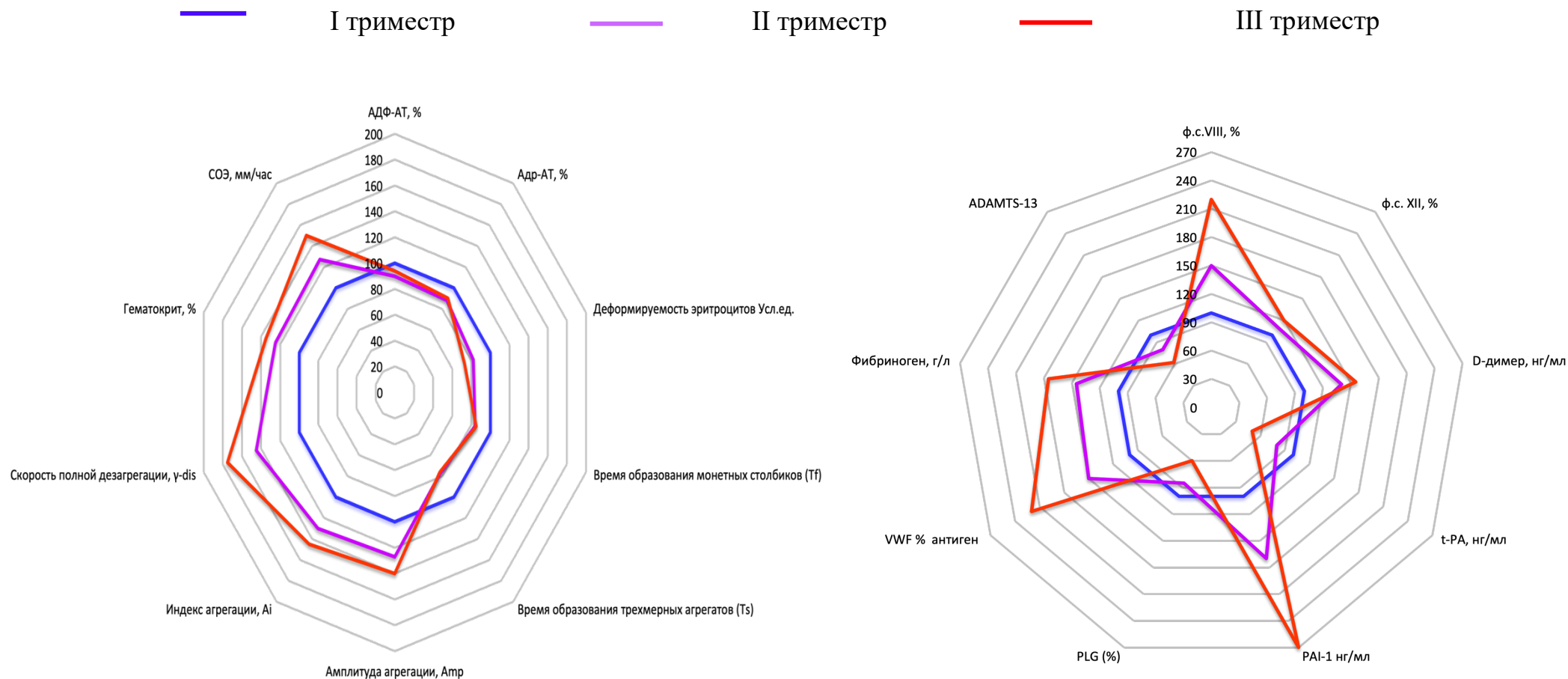


Рисунок 21 – Гемореологический и гемостазиологический профиль у женщин I группы в течение периода гестации

Примечание: Значения показателей в I триместре приняты за 100%. Все изменения указаны в % относительно первого триместра беременности

В III группе женщин на фоне изначально нарушенных реологических характеристик крови по мере увеличения срока гестации наблюдалась картина прогрессирования изменений как макро-, так и микрореологических параметров крови с наибольшей выраженностью этих нарушений у женщин с донорскими ооцитами (Рисунок 22 А, Б).



Рисунок 22 А – Гемореологический и гемостазиологический профиль у женщин III группы в течение периода гестации

Примечание: Значения показателей в I триместре приняты за 100%. Все изменения указаны в % относительно первого триместра беременности

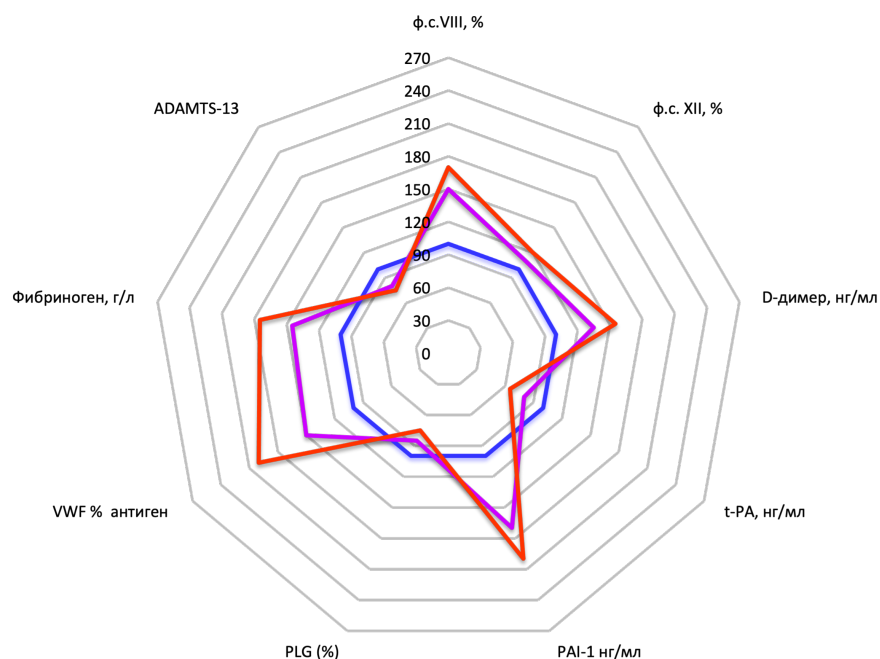


Рисунок 22 Б – Гемореологический и гемостазиологический профиль у женщин III группы в течение периода гестации

Так, к концу гестационного периода наблюдалось статистически значимое ухудшение всех реологических характеристик эритроцитов с наибольшим снижением их деформируемости на 40% в III группе ($p=0,001$) и на 60% в I группе ($p=0,001$), увеличением плотности образующихся агрегатов (γ -dis) в 1,9 раз в III группе и в 2,4 раза в I группе ($p=0,000$; $p=0,000$), а также достоверное снижение ADAMTS-13 в обеих группах пациенток ($p=0,002$).

Увеличение уровня фибриногена выявляется в 1,5 раза в III группе и в 2,1 раза в I ($p=0,000$; $p=0,000$).

Стоит отметить, что в этих группах уровень АДФ и адреналин - АТ к концу периода гестации снижалась, но без статистической достоверности.

Гемореологический профиль периода гестации во II группе пациенток характеризовался следующим: на фоне хороших параметров гемореологии I триместра происходит резкое и значительное ухудшение всех макро- и микрореологических характеристик во втором триместре ($p=0,000$ для всех представленных на диаграмме показателей) (Рисунок 23).

— I триместр — II триместр — III триместр

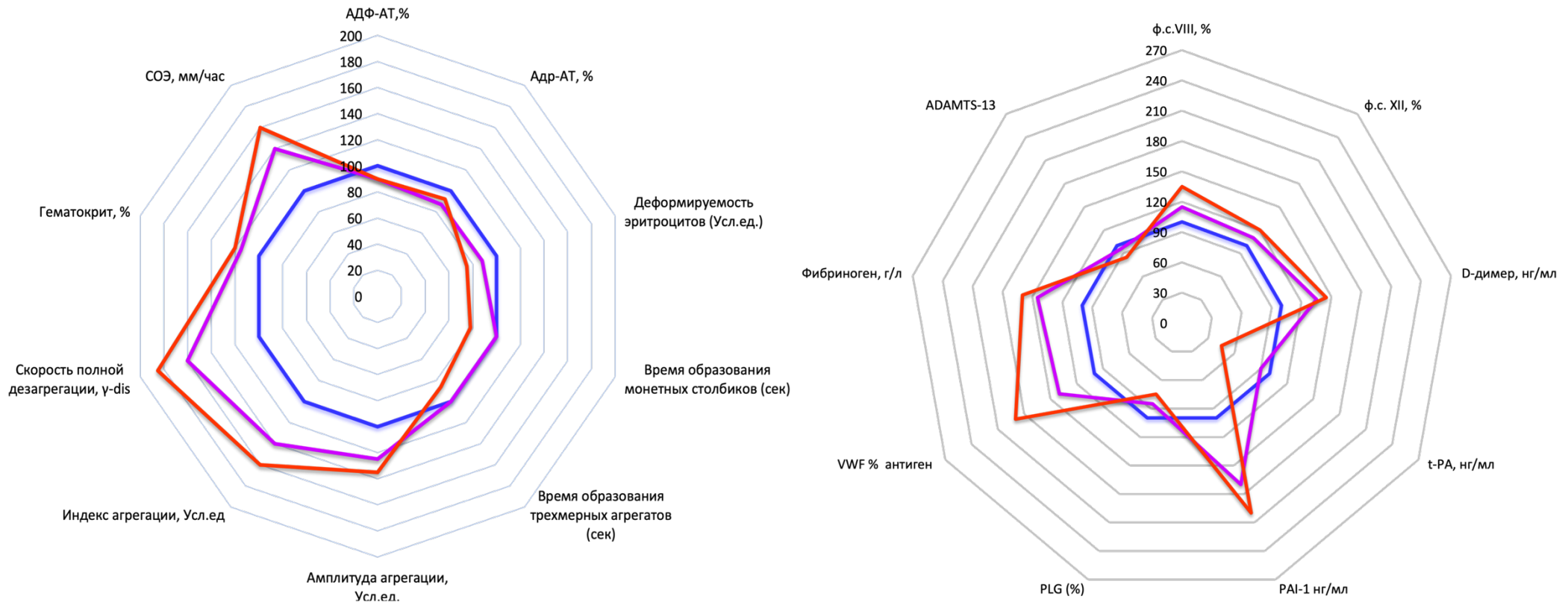


Рисунок 23 – Гемореологический и гемостазиологический профиль у женщин II группы в течение периода гестации

Примечание: Значения показателей в I триместре приняты за 100%. Все изменения указаны в % относительно первого триместра беременности

Развитие гестационных осложнений в III триместре беременности ассоциировано со значимым изменением следующих лабораторных показателей, определенных в I триместре: уровня фибриногена, t-РА, антигена VWF, АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, D-димера, ADAMTS-13, активности фактора свертывания VIII, плазминогена, протеина С, а также деформируемости эритроцитов, отражающей способность эритроцитов свободно проходить в микроциркуляторном русле.

Анализ динамики II и III триместров профилей реологических характеристик крови и ключевых показателей гемостаза, полученных в I триместре, показал, что с увеличением срока беременности наблюдается следующее:

- прогрессирующие изменения как макро-, так и микрореологических свойств крови, включая увеличение гематокрита, плотности и скорости образования эритроцитарных агрегатов, а также амплитуды агрегации, при этом наблюдается снижение деформируемости эритроцитов;
- активация системы гемостаза, проявляющаяся в повышении активности факторов свертывания VIII и XII, увеличении уровня фактора Виллебранда (VWF %) и снижении концентрации ADAMTS-13. Также наблюдается подавление фибринолитической активности, что связано с значительным снижением уровня t-РА и многократным увеличением PAI-1, а также снижением активности плазминогена.

Наибольшая выраженность всех этих нарушений выявляется у женщин с донорскими ооцитами.

3.3. Препиктивныне лабораторныне панели развития акушерских осложнений в III триместре беременности у пациенток после ЭКО

3.3.1. Препиктивныне лабораторныне панели развития гестационных осложнений в III триместре беременности у пациенток после ЭКО

Проведенный корреляционный анализ Пирсона для выделенных показателей гемостаза в I триместре беременности в прогнозе развития акушерских осложнений у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности (Таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционный анализ Пирсона лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием гестационных осложнений у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Фибриноген, г/л	0,560**
фактор свертывания VIII, %	0,530**
Деформируемость эритроцитов (Dlmax)	-0,510**
t-PA нг/мл	-0,500**
VWF % антиген	0,460**
АДФ-АТ %	0,391**
D-димер, нг/мл	0,376*
Кол-АТ %	0,354**
ADAMTS-13, МЕ/мл	-0,320**
PC (%)	-0,310**
PLG (%)	-0,292*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$; ** – уровень статистической значимости $p < 0,01$

Полученные данные из таблицы 13 свидетельствуют, что в прогнозе развития акушерских осложнений в III триместре беременности у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, наиболее значимыми являются следующие показатели, исследованные в I триместре: фибриноген, фактор

свертывания VIII, VWF антиген, АДФ-АТ, Коллаген-АТ, D-димер, уровень креатинина, деформируемость эритроцитов, пламиноген, протеин С, ADAMTS-13, t-PA.

Прогностическая значимость лабораторных параметров для оценки гестационных осложнений в III триместре беременности у пациенток, забеременевших с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), была проанализирована с применением ROC-анализа с установлением пороговых значений. Характеристики площади под кривой для таких показателей, как уровень фибриногена, t-PA, антиген фактора Виллебранда (VWF), агрегация при воздействии АДФ и коллагена, D-димер, ADAMTS-13, активности фактора свертывания VIII, пламиногена и протеина С, а также деформируемость эритроцитов представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Пороговые значения лабораторных показателей оценки гемостаза в I триместре беременности с развитием гестационных осложнений у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
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, Dlmax, у. е.	0,41	76%	71%

Результаты ROC-анализа послужили основой для создания предиктивной модели, позволяющей оценивать риск гестационных осложнений в III триместре беременности у пациенток, которые забеременели после ЭКО (Таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика предиктивной модели оценки лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием гестационных осложнений у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ

Показатели	B	p	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Концентрация фибриногена, г/л	1,592	0,003	6,541	3,850	8,129
Фактор свертывания VIII, %	0,945	0,008	5,946	3,516	6,720
t-PA нг/мл	0,850	0,014	4,541	2,452	6,256
VWF % антиген	0,690	0,016	4,318	2,369	6,796
АДФ-АТ %	0,650	0,018	4,211	2,563	6,489
Кол-АТ %	0,485	0,021	2,626	0,850	3,857
D-димер, нг/мл	0,400	0,075	2,161	3,110	6,356
PLG (%)	0,342	0,064	1,250	3,516	6,720
PC (%)	0,301	0,098	0,990	1,456	4,886
ADAMTS-13, МЕ/мл	0,255	0,079	0,900	0,996	2,564
Деформируемость эритроцитов, D _{lmax} , у. е.	0,250	0,102	0,855	3,673	5,743
Константа	—	0,005	$1,4 \times 10^{-5}$	—	—

Примечание: B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события

Площадь под характеристической кривой предиктивной панели для развития гестационных осложнений, перечисленных в Таблице 15 показателей, составила $0,730 \pm 0,054$, чувствительность панели составила 84%, специфичность 88%.

Таким образом, на основании полученных данных были сформированы предиктивные панели показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием ГАГ, ГСД, холестаза, ЗРП, преэклампсии в III триместре у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО.

3.3.2. Препиктивныне лабораторныне панели развития гестационной артериальной гипертензии в III триместре беременности у пациенток после ЭКО

Проведенный корреляционный анализ Пирсона для выделенных показателей гемостаза в I триместре беременности в прогнозе развития ГАГ у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности (Таблица 16).

Таблица 16 – Корреляционный анализ Пирсона показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием гестационной артериальной гипертензии в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
Кол-АТ %	0,334**
ADAMTS-13, ME/мл	–0,326**
АДФ-АТ %	0,321**
t-PA нг/мл	–0,287*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$; ** – уровень статистической значимости $p < 0,01$

Из Таблицы 16 следует, что в прогнозе развития ГАГ в III триместре беременности у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, наибольший вклад вносят следующие показатели, исследованные в I триместре: АДФ-АТ, Коллаген-АТ, ADAMTS-13, t-PA.

Значимость и адекватность предиктивной модели на основе лабораторных показателей: Кол-АТ; АДФ-АТ; t-PA; ADAMTS-13 оценивали посредством ROC-анализа (Таблица 17).

Таблица 17 – Пороговые значения лабораторных показателей оценки показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием гестационной артериальной гипертензии в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
АДФ-АТ %	53	82%	67%
Кол-АТ %	57	77%	75%
ADAMTS-13, МЕ/мл	1,0	74%	72%
t-PA нг/мл	2,0	70%	62%

Таким образом, чувствительность данной панели по ROC-анализа составила 88%, а специфичность – 89%.

Площадь под характеристической кривой предиктивной панели для развития ГАГ, перечисленных в Таблице 18 показателей, составила $0,710 \pm 0,063$ (95% ДИ = 0,599–0,782; $p = 0,005$).

Таблица 18 – Характеристика предиктивной модели оценки гемостаза в I триместре беременности с развитием гестационной артериальной гипертензии в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Предикторы	B	p	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Кол-АТ %	1,592	0,003	6,541	3,850	8,129
АДФ-АТ %	0,945	0,008	5,946	3,516	6,720
t-PA нг/мл	0,850	0,014	4,541	2,452	6,256
ADAMTS-13, МЕ/мл	0,690	0,016	4,318	2,369	6,796
Константа	—	0,003	$10,5 \times 10^{-5}$	—	—

Примечание: B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события

Отношение шансов в развитие ГАГ при достижении вышеперечисленных пороговых значений составило 4,9 (95% ДИ = 2,1–6,3). В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии выбранные показатели обладали хорошей предсказательной способностью в отношении ГАГ, где общее «р» для модели составило $10,5 \times 10^{-5}$. Отношение шансов развития ГАГ для выбранной

предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 7,1 раза (95% ДИ = 3,8–9,6).

3.3.3. Предиктивные панели лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием преэклампсии в III триместре у пациенток после ЭКО

Проведенный корреляционный анализ Пирсона для выделенных показателей гемостаза в I триместре беременности в прогнозе развития преэклампсии у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности.

Таблица 19 – Корреляционный анализ Пирсона показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием преэклампсии в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
t-РА нг/мл	0,458**
Фибриноген, г/л	0,400**
Фактор свертывания VIII, %	0,381**
АДФ-АТ %	0,295*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$; ** – уровень статистической значимости $p < 0,01$

Из Таблицы 19 следует, что в прогнозе развития преэклампсии в III триместре беременности у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО наибольший вклад вносят следующие показатели, исследованные в I триместре: t-РА; Фибриноген; Фактор свертывания VIII; АДФ-АТ.

Значимость и адекватность предиктивной модели на основе лабораторных показателей: t-РА; Фибриноген; Фактор свертывания VIII; АДФ-АТ – оценивали посредством ROC-анализа (Таблица 20).

Таблица 20 – Пороговые значения лабораторных показателей оценки показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием преэклампсии в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
АДФ-АТ %	61	72%	67%
t-РА нг/мл	1,8	80%	69%
Фибриноген, г/л	5,0	79%	65%
Фактор свертывания VIII, %	182	84%	63%

Таким образом, чувствительность данной панели предиктивной модели на основе лабораторных показателей: t-РА; Фибриноген; Фактор свертывания VIII; АДФ-АТ –составила 80%, а специфичность – 79% (Таблица 20).

Площадь под характеристической кривой предиктивной панели для развития преэклампсии, перечисленных в Таблице 21 показателей, составила $0,805 \pm 0,059$ (95% ДИ = 0,630–0,915; $p = 0,004$).

Таблица 21 – Характеристика предиктивной модели оценки гемостаза в I триместре беременности с развитием преэклампсии в III триместре беременности у пациенток после ЭКО

Предикторы	B	p	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Фибриноген, г/л	1,592	0,003	6,541	3,850	8,129
АДФ-АТ %	0,945	0,008	5,946	3,516	6,720
t-РА нг/мл	0,850	0,014	4,541	2,452	6,256
Фактор свертывания VIII, %	0,690	0,016	4,318	2,369	6,796
Константа	–	0,003	$10,5 \times 10^{-5}$	–	–

Примечание: B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события

Отношение шансов в развитие преэклампсии при достижении вычисленных пороговых значений составило 5,3 (95% ДИ = 2,9–6,6). В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии выбранные показатели обладали хорошей предсказательной способностью в отношении преэклампсии, где

общее «р» для модели составило $10,5 \times 10^{-5}$. Отношение шансов развития преэклампсии для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 7,1 раза (95% ДИ = 3,8–9,6).

3.3.4. Предиктивные панели лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием гестационного сахарного диабета в III триместре беременности у пациенток после ЭКО

Проведенный корреляционный анализ Пирсона для выделенных показателей гемостаза в I триместре беременности в прогнозе развития ГСД у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО, установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности.

Таблица 22 – Корреляционный анализ Пирсона показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием ГСД в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
ADAMTS-13, МЕ/мл	-0,425**
АДФ-АТ %	0,327**
t-PA нг/мл	-0,268*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$; ** – уровень статистической значимости $p < 0,01$

Из Таблицы 22 следует, что в прогнозе развития ГСД в I триместре беременности у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, наибольший вклад вносят показатели: креатинин, глюкоза, АДФ-АТ, t-РА, ADAMTS-13.

Значимость и адекватность предиктивной модели на основе лабораторных показателей: креатинин, глюкоза, АДФ-АТ, t-РА, ADAMTS-13 оценивали посредством ROC-анализа (Таблица 23).

Таблица 23 – Пороговые значения лабораторных показателей оценки показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием ГСД в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
АДФ-АТ %	50	74%	72%
t-PA нг/мл	2,3	69%	73%
ADAMTS-13, МЕ/мл	1,5	70%	61%

Таким образом, чувствительность предиктивной модели на основе лабораторных показателей: креатинин, глюкоза, АДФ-АТ, t-PA, ADAMTS-13 оценивали посредством ROC-анализа 76%, а специфичность – 86%.

Площадь под характеристической кривой предиктивной панели для развития ГСД, перечисленных в Таблице 24 показателей, составила $0,695 \pm 0,071$ (95% ДИ = 0,580–0,867; $p = 0,006$).

Таблица 24 – Характеристика предиктивной модели оценки гемостаза в I триместре беременности с развитием ГСД в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Предикторы	B	p	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
ADAMTS-13, МЕ/мл	1,592	0,003	6,541	3,850	8,129
АДФ-АТ %	0,945	0,008	5,946	3,516	6,720
t-PA нг/мл	0,850	0,014	4,541	2,452	6,256
Константа	—	0,003	$10,5 \times 10^{-5}$	—	—

Примечание: B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события

Отношение шансов в развитие ГСД при достижении вычисленных пороговых значений составило 5,5 (95% ДИ = 3,6–7,5). В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии выбранные показатели обладали хорошей предсказательной способностью в отношении ГСД, где общее «р» для модели составило $10,5 \times 10^{-5}$. Отношение шансов развития ГСД для выбранной

предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 7,1 раза (95% ДИ = 3,8–9,6).

3.3.5. Предиктивные панели лабораторных показателей в I триместре беременности с развитием СЗРП в III триместре беременности у пациенток после ЭКО

Проведенный корреляционный анализ Пирсона для выделенных показателей гемостаза в I триместре беременности в прогнозе развития СЗРП у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, установил пороговые значения вышеописанных параметров при оптимальной чувствительности и специфичности.

Таблица 25 – Корреляционный анализ Пирсона показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием СЗРП в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона, r
VWF % антиген	0,498**
Фактор свертывания VIII, %	0,425**
ADAMTS-13, МЕ/мл	-0,405**
t-PA нг/мл	0,369**
PC (%)	-0,320**
Деформируемость эритроцитов (Dlmax)	-0,315**

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,05$; ** – уровень статистической значимости $p < 0,01$

Из Таблицы 25 следует, что в прогнозе развития СЗРП в I триместре беременности у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, наибольший вклад вносят показатели: VWF антиген, фактор свертывания VIII, t-PA, деформируемость эритроцитов, протеин C, ADAMTS-13.

Значимость и адекватность предиктивной модели на основе лабораторных показателей: VWF антиген, фактор свертывания VIII, t-PA, деформируемость эритроцитов, протеин C, ADAMTS-13 – оценивали посредством ROC-анализа (Таблица 26).

Таблица 26 – Пороговые значения лабораторных показателей оценки показателей гемостаза в I триместре беременности с развитием СЗРП в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
VWF % антиген	171	83%	75%
фактор свертывания VIII, %	177	75%	73%
t-PA нг/мл	1,8	76%	79%
Деформируемость эритроцитов (Dlmax)	0,4	69%	71%
PC (%)	69	77%	68%
ADAMTS-13, ME/мл	1,3	78%	62%

Таким образом, чувствительность данной панели на основе лабораторных показателей: VWF антиген, фактор свертывания VIII, t-PA, деформируемость эритроцитов, протеин C, ADAMTS-13 составила 85%, а специфичность – 79%.

Площадь под характеристической кривой предиктивной панели для развития СЗРП, перечисленных в Таблице 27 показателей, составила $0,780 \pm 0,077$ (95% ДИ = 0,590–0,920; $p = 0,006$).

Таблица 27 – Характеристика предиктивной модели оценки гемостаза в I триместре беременности с развитием СЗРП в III триместре беременности у пациенток после ВРТ

Предикторы	B	p	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
VWF % антиген	1,592	0,003	6,541	3,850	8,129
фактор свертывания VIII, %	0,945	0,008	5,946	3,516	6,720
t-PA нг/мл	0,850	0,014	4,541	2,452	6,256
ADAMTS-13, ME/мл	0,690	0,016	4,318	2,369	6,796
PC (%)	0,605	0,016	4,156	2,324	4,654
Деформируемость эритроцитов (Dlmax)	0,560	0,018	4,123	2,345	3,545
Константа	–	0,003	$10,5 \times 10^{-5}$	–	–

Примечание: B – коэффициент, на который умножают значение предиктора для расчета линейной функции экспоненты в расчете вероятности наличия события

Отношение шансов в развитие СЗРП при достижении вычисленных пороговых значений составило 5,9 (95% ДИ = 3,0–8,3). В соответствии с моделью бинарной логистической регрессии выбранные показатели обладали хорошей предсказательной способностью в отношении ЗРП, где общее «р» для модели составило $10,5 \times 10^{-5}$. Отношение шансов развития ЗРП для выбранной предиктивной панели с вышеуказанными пороговыми уровнями составило 7,1 раза (95% ДИ = 3,8–9,6).

В прогнозе развития холестаза у пациенток, чья беременность наступила с использованием ВРТ, не было установлено корреляционных связей вышеописанных параметров.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На фоне продолжающегося демографического кризиса в последние десятилетия специалисты активно работают над поиском, разработкой и оценкой эффективных технологий для решения вопросов, связанных с этиологией, патогенезом бесплодия, а также лечебно-диагностическими подходами к различным формам борьбы с бесплодием.

Согласно данным Демографических обследований и обследований здоровья, проведенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2004 году, в развивающихся странах более 186 миллионов женщин репродуктивного возраста (15–49 лет), состоящих или состоявших в браке, выражали желание иметь ребенка [49]. Однако, несмотря на усилия, показатели первичного бесплодия остаются стабильными, а в некоторых странах демонстрируют рост [146;179].

В Российской Федерации, по неофициальным данным на 2016 год, эксперты отмечают увеличение уровня бесплодия, который оценивается не в 15%, а в 17% или даже 18% бесплодных пар. С 1990 по 2010 год также наблюдается глобальная тенденция к сохранению высокого уровня вторичного бесплодия, что подчеркивает необходимость дальнейшего развития и внедрения новых методик диагностики и лечения бесплодия [118;146;179].

Согласно литературным данным, фертильность у большинства женщин начинает снижаться в возрасте от 20 до 30 лет, причем с 25 до 35 лет вероятность наступления беременности уменьшается на 30%, а после 40 лет составляет менее 10% [127]. Так, большинство исследователей считают, что высокая частота гестационных осложнений при беременности связана с более старшим возрастом пациенток и наличием у них экстрагенитальных заболеваний, являющихся фоном для развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии [36;45;57;116].

Все исследуемые группы пациенток имели различия в возрастных характеристиках. Женщины, у которых беременность наступила после

экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием собственных ооцитов, и женщины с самопроизвольной беременностью продемонстрировали наибольшую схожесть в среднем возрасте. Наибольшее значение среднего возраста, с преобладанием более старшей категории, было зафиксировано в первой группе. Вторая группа оказалась самой молодой, что связано с участием в программе «Суррогатное материнство».

В когортном исследовании, проведенном A. Tandberg et al. (2015), в котором участвовали более 500 000 женщин, была оценена вероятность развития преэклампсии у женщин, чья беременность наступила в результате ЭКО. Исследователи учитывали такие факторы, как возраст женщины на момент родов, промежуток между родами, а также наличие нового партнера у тех, кто прибегал к процедуре ЭКО. В результате исследования было выявлено незначительное увеличение частоты случаев преэклампсии при второй и третьей беременности, наступившей после ЭКО, по сравнению с беременностью, наступившей естественным путем [168].

Кроме того, крупномасштабный мета-анализ, проведенный Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG), показал, что у женщин, забеременевших с помощью ЭКО, даже с учетом возраста и числа предыдущих родов, наблюдается повышенный риск преждевременных родов. Этот риск распространяется как на роды до 37 недель беременности, так и на роды до 28 недель гестации [97].

Схожие результаты были получены у многих авторов, которыми было отмечено, что на частоту материнских и неонатальных осложнений во время беременности оказывает влияние возраст беременной [131;162;164;182].

Одной из актуальных глобальных проблем современного здравоохранения становится увеличение числа случаев избыточного веса и ожирения среди беременных женщин [19;116;122]. Так, во всех группах была отмечена высокая частота встречаемости избыточной массы тела даже на момент постановки на учет по поводу развивающейся беременности.

В 1983 году в области репродуктивных технологий произошел значительный прорыв — впервые была успешно использована донорская яйцеклетка в цикле ЭКО. Это открытие кардинально изменило прогноз для женщин с тяжелыми гинекологическими проблемами, для которых до этого усыновление оставалось единственным способом стать родителями. Данное событие вызвало широкий общественный резонанс, попало в заголовки крупных новостных изданий и породило многочисленные дискуссии. Этот метод не только оказал значительное влияние на будущее репродуктивной медицины, но и создал основу для дальнейшего прогресса в области здравоохранения.

По многочисленным литературным данным, репродуктивное здоровье женщин позднего репродуктивного возраста характеризуется накоплением гинекологической и соматической патологии, снижением овариального резерва, плохим качеством ооцитов и, как следствие, высоким уровнем распространенности бесплодия [42;56;87;113;195].

Особенно это показано в группе женщин, чья беременность наступила после ЭКО с использованием ДЯ, у которых данный риск возрастает вдвое/втрое по сравнению с женщинами, чья беременность наступила самопроизвольно [57;135].

Наши данные показывают, что у женщин в I и III группах частота акушерских осложнений почти в 2 раза была выше, чем в этой же возрастной группе при самопроизвольно наступившей беременности.

Результаты нашего исследования показали, что в первой группе наблюдалась наибольшая частота соматических заболеваний и длительный период бесплодия. Также для пациенток из первой и третьей групп был характерен более осложненный акушерско-гинекологический анамнез, включающий миому матки, наличие рубца на матке, преждевременные роды, а также два и более самопроизвольных выкидыша, в сравнении с другими группами. Во второй группе частота соматических заболеваний оказалась наименьшей, что может быть связано с строгими критериями отбора женщин для участия в программе «Суррогатное материнство», включающими удовлетворительное состояние здоровья и молодой возраст.

Проведенный нами анализ факторов риска на основе анамнестических данных показал, что в группе женщин, чья беременность наступила после ВРТ с использованием донорских ооцитов, частота неблагоприятных предикторов была значительно выше, что согласуется с результатами отечественных и зарубежных исследований [57;135;162;164;182].

С внедрением программ ВРТ большее количество исследований независимо друг от друга публиковали результаты своих наблюдений, которые подтверждали, что женщины, чья беременность наступила после ЭКО, подвержены высокому риску неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [100;116;124;154;162;171].

Авторами многочисленных зарубежных и отечественных исследований [19;29;45;92;109;120;146;167] было отмечено, что использование вспомогательных репродуктивных технологий связано с повышенным риском преждевременных родов, рождением детей с низкой массой тела, гестационной артериальной гипертензией, развитием ГСД, предлежанием плаценты, послеродового кровотечения в сравнении с беременностью наступившей самопроизвольно, что подтвердило наше исследование. Реципиенты донорских ооцитов (I группа), подвергаются большему риску развития акушерских осложнений в 2–2,5 раза чаще, чем беременные после ЭКО с донорскими ооцитами по программе «Суррогатное материнство» и в 1,5–1,7 раза чаще, чем после ЭКО с использованием собственных ооцитов и самопроизвольно наступившей беременности.

По литературным данным доказано, что потенциальный риск прерывания беременности при естественном зачатии в основном определялся старшим возрастом матери (≥ 35 лет) [68;135], избыточным весом или ожирением [19], абортами в анамнезе [113], вагинальными инфекциями [32;101;107;189] и гормональными нарушениями [74;91].

В метаанализе, охватывающем данные нескольких тысяч женщин, чья беременность наступила с помощью ЭКО, и около двух миллионов одноплодных беременностей, возникших естественным образом, но совпадающих по возрасту

матери и паритету, было показано, что беременные после ЭКО с использованием донорских яйцеклеток (ДЯ) имели значительно более высокий риск преждевременных родов (ОШ 1,95–1,98) [154], а также более высокую вероятность рождения детей с низким весом (ОШ 1,77, 95% ДИ 1,40–2,22) [162;166;192].

Литературные данные также свидетельствуют о том, что в группах ЭКО часто возникают кровотечения из половых путей в первом триместре беременности и увеличивает риск возникновения кровотечений во втором и третьем триместрах, повышает вероятность преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, развития преэклампсии и, как следствие, увеличивает риск госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии [46;71;146].

В нашем исследовании, проведенном среди женщин в I и II группах, второй и третий триместры беременности были отмечены высокой частотой угрозы позднего выкидыша, угрожающих преждевременных родов и преждевременной отслойки плаценты, что соответствует результатам зарубежных исследований. Мы предполагаем, что высокая частота истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в I группе обусловлена преобладанием эндокринного фактора бесплодия, который мог привести к гормональному дисбалансу.

Согласно общенациональным данным США, вероятность развития преэклампсии у женщины возрастает на 30% с каждым дополнительным годом, начиная с возраста 34 лет [124]. Masoudian P. et al., (2016) предположили, что повышение частоты гипертензивных расстройств связано с более старшим возрастом матери, отсутствием родов в анамнезе и гипофункцией яичников [164].

Многие исследователи согласны с тем, что высокая частота гипертензивных расстройств при беременности после ЭКО с использованием донорских яйцеклеток обусловлена более старшим возрастом пациенток и наличием у них экстрагенитальных заболеваний, которые служат фоном для развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии [192].

Исследование Н. С. Трифоновой и соавторов показало, что при гистологическом исследовании плацент у женщин, чья беременность наступила с использованием донорских ооцитов, была выявлена высокая частота децидуальной артериопатии в группах ЭКО-СМ (19,0%) и ЭКО-ДЯ (27,7%) [29]. Эти патологические изменения часто ассоциируются с развитием преэклампсии. Кроме того, у пациентов с преждевременными родами был отмечен аномальный антиангиогенный профиль материнской плазмы во втором триместре, который предшествовал клиническим симптомам преэклампсии, а также сосудистые изменения в плаценте, сопровождающиеся снижением перфузии [43].

Частота преждевременных родов оказалась достоверно выше в I группе, что подтверждает данные Н. С. Трифоновой о связи между развитием гипертензивных расстройств при беременности после ЭКО-ДЯ и реакцией организма матери на полностью аллогенный плод [4]. Мы также предполагаем, что высокая частота преждевременной отслойки плаценты в группах ЭКО-СМ и ЭКО-ДЯ может быть связана с нарушениями процессов имплантации и плацентации, вызванными иммунным ответом матери на полностью аллогенный плод.

На основании проведенного анализа можно отметить, что наиболее высокая частота гипертензивных расстройств, таких как гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия, была зарегистрирована в первой группе пациенток. Здесь преэклампсия нередко начиналась рано и протекала в тяжелой форме, что согласуется с результатами когортных исследований А. Tandberg et al. (2015) и A.S. Martin et al. (2016) [168;190].

Согласно множеству исследований [99;100;124;196], высокая частота гипертензивных расстройств при беременности после ЭКО с донорскими яйцеклетками связана с возрастом пациенток и наличием экстрагенитальных заболеваний, которые способствуют развитию гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии [164].

Предполагается, что преэклампсия может быть результатом ненормального иммунного ответа матери на антигены плода, унаследованные от отца [161].

Преэклампсия также чаще наблюдается при первой беременности, после смены полового партнера, длительного интервала между беременностями и у женщин, использующих барьерные контрацептивы [71;132]. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что нарушения материнской иммунологической толерантности могут играть значимую роль в патогенезе преэклампсии.

Частота холестаза и задержки развития плода была наибольшей в третьей группе.

В метаанализе от 2019 года показано, что женщины с внутрипеченочным холестазом беременных имеют несколько более высокий индекс массы тела по сравнению с женщинами, не имеющими данного осложнения.

Кроме того, у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных чаще отмечается преэклампсия и гестационный сахарный диабет [37].

Высокая частота гестационного сахарного диабета и холестаза в первой группе может быть связана с возрастом женщин. Ранее описана значительная частота таких акушерских осложнений, как гипертензивные расстройства, гестационный сахарный диабет и холестаз у женщин старше 40 лет [162;166], что согласуется с нашими результатами. Мы предполагаем, что женщины позднего репродуктивного возраста имеют ограниченную физиологическую адаптацию к беременности, что может приводить к более тяжелому течению осложнений.

По данным ряда авторов, поздний репродуктивный возраст, паритет, гипертензивные расстройства и многоводие являются факторами риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Среди пациенток с ПОНРП из группы ЭКО с донорскими яйцеклетками преобладали первородящие женщины, в то время как в группе суррогатных матерей 4,4% случаев ПОНРП наблюдались у женщин, имеющих трое или четверо родов в анамнезе. Возможно, высокая частота ПОНРП при беременности с аллогенным плодом обусловлена структурными изменениями плаценты, характеризующимися выраженными признаками иммунной альтерации и нарушением ремоделирования спиральных артерий, выявленными ранее [29]. Хотя точная этиология преждевременной отслойки плаценты неизвестна, M. Kovo

et al. предположили, что патогенез данного осложнения связан с плацентарными и сосудистыми нарушениями, нарушающими вторичную инвазию трофобласта [149]. Аномальная плацентация, сосудистые мальформации и повышенная хрупкость сосудов predispose к образованию гематом, что может приводить к патологии плаценты.

Согласно зарубежным и отечественным данным, у женщин с индуцированной беременностью выше вероятность родоразрешения путем кесарева сечения, как планового, так и экстренного [48;117;193].

В I группе родоразрешение проводили преимущественно путем операции кесарево сечение, при этом плановое оперативное родоразрешение проводилось в большинстве наблюдений. Среди показаний к экстренному кесарево сечению в I группе первое место заняла преэклампсия. Средняя кровопотеря в родах статистически не отличалась между группами. Не было выявлено достоверных различий в частоте осложнений в послеродовом периоде у пациенток исследуемых групп, что не согласуется с результатами некоторых исследований.

В нашем исследовании была установлена статистически значимая разница в средней массе новорожденных между группами. В первой группе частота рождения детей с массой менее 2500 г была значительно выше и составила 23,8%, в то время как во второй группе — 7,1%, в третьей группе — 7,7%, и в четвертой группе — 2,2%. Частота рождения детей с массой менее 1500 г не имела статистически значимых различий между группами ЭКО, в то время как в контрольной группе новорожденные с массой менее 1500 г не были зарегистрированы. Высокая частота рождения детей с массой менее 2500 г в первой группе связана как с высокой частотой преждевременных родов, так и с увеличением количества маловесных детей при доношенной беременности. Количество маловесных новорожденных в группах ЭКО было в 2–4 раза выше, чем в группе самопроизвольной беременности.

Несмотря на многочисленные систематические обзоры и метаанализы перинатальных исходов беременности после ЭКО, данные о частоте рождения детей с низкой и экстремально низкой массой тела остаются противоречивыми.

Некоторые авторы сообщают о высокой частоте рождения детей с массой менее 2500 г после ЭКО [165], в то время как другие указывают на сопоставимые показатели массы тела новорожденных при беременности после ЭКО и при самопроизвольно наступившей беременности [97].

К.А. Rodriguez-Wallberg et al. выдвинули гипотезу о связи низкой массы тела новорожденных с высокой частотой преэклампсии [163]. После коррекции на преэклампсию в логистическом регрессионном анализе частота низкой массы тела при рождении оказалась сопоставимой с группой ЭКО, использующей аутологичные ооциты. Возможно, неблагоприятные исходы индуцированной беременности могут быть связаны как с условиями культивирования эмбрионов, так и с длительностью их культивирования.

В структуре акушерских осложнений, связанных с беременностью, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), важную роль играют такие факторы, как нарушения гемореологии, дисрегуляция системы гемостаза и дисфункция эндотелия, которая сопровождается снижением его антитромботических свойств.

Несмотря на достижения в этих областях, остаются нерешенными вопросы, касающиеся влияния гемореологических и микроциркуляторных факторов на различных стадиях гестации в зависимости от метода зачатия с применением ВРТ. Эти нерешенные вопросы имеют критическое значение для разработки новых методов гемокоррекции и выбора оптимальных стратегий лечения женщин, проходящих программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Решение этих задач может способствовать улучшению исходов беременности и повышению качества медицинского обслуживания в сфере репродуктивной медицины.

Полученные нами результаты согласуются с некоторыми исследованиями о том, что развитие гестационных и акушерских осложнений беременности, наступившей при применении ВРТ, зависит от состояния ряда факторов, включающих в себя нарушения гемореологии, дисрегуляцию параметров системы гемостаза, дисфункцию эндотелия со снижением его антитромботических свойств

[33;44;77;111]. Патология, связанная с повышенной свертываемостью крови при беременности, наступившей с помощью ВРТ, неоднородна и представляет собой взаимосвязанный комплекс проблем, важнейшими из которых являются ассоциированные с тромбофилией осложнения гестации [1;5;7;51;63;75;85].

Возможно, это объясняет данные, полученные в нашем исследовании во всех группах ЭКО, у которых в той или иной степени нарушены как макро- и микрореологические характеристики крови, так и показатели гемостаза, дисрегуляторные изменения которых являются дополнительными факторами риска развития акушерских осложнений.

Данные отличия наблюдаются и между группами пациенток, чья беременность наступила после ВРТ. Так у пациенток с донорскими ооцитами и собственными ооцитами нарушения реологии и состояния системы гемостаза отмечаются уже в I триместре, тогда как у суррогатных матерей в I триместре состояние реологии и гемостаза схоже с самопроизвольно наступившей беременностью.

Во время беременности, наступившей естественным путем, происходят адаптивные изменения в системе крови, включая увеличение объема крови, сердечного выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления и вязкости крови. Эти процессы поддерживаются состоянием ангиогенеза и продукцией ангиогенных факторов, которые регулируют рост и регресс сосудов, а также стимулируют пролиферацию клеток и тканей [7]. Однако при беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), формируются дополнительные условия, приводящие к нарушению кровотока и изменению реологических и гемостазиологических свойств крови. Это сопровождается изменениями морфофункциональных характеристик форменных элементов и гемодинамических показателей, которые могут существенно влиять на трансформацию спиральных артерий и процессы плацентации. Такие изменения создают патогенетическую основу для высокого риска развития гестационных осложнений и репродуктивных потерь.

Параллельно с нарушением свертывающей системы крови происходит изменение реологических свойств, что формирует замкнутую цепь положительной обратной связи, подобную порочному кругу. Нарушения микроциркуляции, реологических свойств крови и дисбаланс в свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системах представляют собой взаимодействующие неспецифические процессы. Эти процессы усугубляются в условиях применения ВРТ, так как гормональная стимуляция суперовуляции служит дополнительным активатором тромбообразования на фоне гиперкоагуляционных изменений, что подтверждено рядом исследований [26;36;92].

Наши исследования показали, что у беременных, которые прошли через ЭКО с использованием донорских и собственных ооцитов, уже в первом триместре наблюдаются значительные отклонения в микрореологических параметрах крови, которые усугубляются по мере прогрессирования беременности. Отмечено ускоренное образование эритроцитарных агрегатов, увеличение индекса и амплитуды агрегации, а также снижение деформируемости эритроцитов. Эти микрореологические нарушения могут способствовать нарушению кровотока в системе микроциркуляции, провоцируя гиперагрегационный синдром и микротромбообразование, что в свою очередь может привести к плацентарной недостаточности и ранней хронической гипоксии плода.

Нарушение гемореологии представляет особую значимость у беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), поскольку гормональная стимуляция суперовуляции служит мощным активатором процессов тромбообразования на фоне гиперкоагуляционных изменений. Гестационные осложнения, возникающие на фоне иммунной патологии, генетически обусловленных и приобретенных тромбофилий, а также воспалительных заболеваний репродуктивной системы, могут приводить к хронической гипоксии и задержке развития плода. В таких случаях особенно важно проведение детальных исследований микрореологических параметров крови. Агрегация и

индекс ригидности эритроцитов играют ключевую роль в регуляции вязкости крови и проявлении ее неньютоновских свойств, являясь важными показателями микрореологии на клеточном уровне [12;44].

В группе пациенток, у которых беременность наступила в рамках программы "Суррогатное материнство", в первом триместре не наблюдалось значительных изменений в реологических характеристиках крови. Возможно, это связано с относительно молодым возрастом пациенток и сохранностью компенсаторных механизмов на данном сроке. Тем не менее, во втором и третьем триместрах произошло резкое ухудшение макро- и микрореологических характеристик крови, что делает гемореологический профиль этой группы схожим с другими группами женщин, проходящих ЭКО.

Широкое внедрение ЭКО и высокий уровень квалификации репродуктологов и эмбриологов способствуют увеличению числа проведенных циклов ЭКО и накоплению информации о связанных с ними проблемах. Социальная значимость раннего прогнозирования акушерских осложнений и идентификация лабораторных факторов риска требуют дальнейшего комплексного изучения с применением современных знаний и технологий. Сотрудничество между гинекологами и специалистами лабораторной диагностики может значительно улучшить диагностику и патогенетическую профилактику осложнений у пациенток, которые прошли через программы ВРТ.

Таким образом, наблюдение и ведение беременности, наступившей с использованием ВРТ, требует индивидуального подхода, а также тщательной оценки анамнестических данных, лабораторных обследований, позволяющих определиться со степенью риска развития гестационных осложнений и необходимостью дополнительного обследования и лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением по теме данной диссертационной работы является поиск и валидация информативных и чувствительных биомаркеров, а также разработка прогностических панелей как необходимый инструмент для осуществления стратификации групп пациенток и оценки риска развития гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. Течение беременности в группах женщин, чья беременность наступила после применения различных программ 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%), холестаз (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 (γ -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-РА ($p=0,002$ 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-РА ($p=0,002$ и $p=0,003$) и активности плазминогена ($p=0,002$ и $p=0,003$)).

7. В прогнозе развития гестационных осложнений у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО, наиболее значимыми являются следующие показатели, исследованные в I триместре: фактор свертывания VIII, t-РА, 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 у пациенток, чья беременность наступила после ЭКО, 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%) и снижение t-РА (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 составила 84%, специфичность 88%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наблюдение и ведение женщин, чья беременность наступила после применения различных программ ЭКО, требует проведения расширенных лабораторных исследований, позволяющих стратифицировать степени риска развития гестационных осложнений с необходимостью проведения дополнительного обследования, мониторингования и лечения в каждом триместре во время беременности.
2. При обследовании женщин, чья беременность наступила после применения различных программ ЭКО в I триместре с целью прогноза риска развития гестационных осложнений рекомендуется использовать гемостазиологическую модель на основе определения активности фактора свертывания VIII, уровня фибриногена, АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, D-димера, t-РА, протеина С, антигена VWF, активности плазминогена, ADAMTS-13 и деформируемости эритроцитов с оценкой этих биомаркеров по определенным пороговым уровням.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АДФ-АТ – агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом
- Адр-АТ – агрегация тромбоцитов с адреналином
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АТ – антитромбин
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ВТЭ – венозная тромбоэмболия
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ГАГ – гестационная артериальная гипертензия
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ДВК - диссеминированная внутрисосудистая коагуляция
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- ДЯ – донорская яйцеклетка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
- Коллаген-АТ – агрегация тромбоцитов с коллагеном
- НМГ – низкомолекулярные гепарины
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПН – плацентарная недостаточность
- ПЭ – перенос эмбрионов
- РКА-VWF – ристоцитин-кофакторная активность фактора Виллебранда
- СБ – самопроизвольно наступившая беременность
- СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
- СЗРП – синдром задержки роста плода
- СКВ – системная красная волчанка
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГ – фибриноген

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭКО-ДО – экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорских ооцитов

ЭКО-СО – экстракорпоральное оплодотворение с использованием собственных ооцитов

ЭКО-СМ – экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорских ооцитов по программе «Суррогатное материнство»

ADAMTS-13 – a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13

AI – индекс агрегации

Amp – амплитуда агрегации

DImax – деформируемость эритроцитов

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

PAI-2 – ингибитор активатора плазминогена-2

PLG – плазминоген

PL-IN – α 2-антиплазмин

SIRS – синдром системного воспалительного ответа

TMa – тромбомодулин

TF – тканевой фактор

Tf – время образования монетных столбиков

Ts – время образования трехмерных агрегатов

t-PA – активатор плазминогена тканевого типа

VWF – фактор Виллебранда

γ -dis – скорость полной дезагрегации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзамова, А.С. Течение и исход беременности после ЭКО // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 74–75.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с. – ISBN: 978-5-9704-2794-1. – Текст: непосредственный.
3. Александрова, Н.В. Состояние системы мать-плацента-плод, течение и исходы беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Александрова Наталья Владимировна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2013. – 229 с.
4. 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.
5. 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.
6. Бесплодие: диагностика, современные методы лечения / Н.М. Подзолкова, Н.Л. Шамугия, Ю.А. Колода, М.Ю. Скворцова. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 141 с. – ISBN: 978-5-9704-5231-8. – Текст: непосредственный.
7. Богачева, Н.А. Дифференцированный подход к обследованию и лечению беременных на фоне генетической тромбофилии и хронической формы

ДВС-синдрома после вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Богачева Наталия Александровна; ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2014. – 146 с.

8. Богачева, Н.А. Роль показателей системы гемостаза и ангиогенных факторов в прогнозировании осложнений беременности после экстракорпорального оплодотворения / Н.А. Богачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 30–35.

9. Буранова, Ф.Б. Показатели системы гемостаза на фоне плазмафереза у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова, О.В. Рогачевский // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 2. – С. 58–64.

10. Ващилина, Т.П. Состояние системы гемостаза у беременных женщин после экстракорпорального оплодотворения / Т.П. Ващилина, А.Н. Барсуков, Е.Т. Зубовская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (33). – С. 45–52.

11. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия / Р.Г. Шмаков, А.В. Пырегов, Т.В. Вавилова [и др.] . Клинические рекомендации. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем O22/O87/O88. Возрастная группа: взрослые/дети. – Москва: б.и., 2021. – 85 с. – Текст: непосредственный.

12. Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией / А.Д. Макацария, Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 335–350.

13. Ворожищева, А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 – Генетика / Ворожищева Анна Юрьевна; ФГБУ «Научно-

исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения РАМН. – Томск, 2014. – 204 с.

14. Вспомогательные репродуктивные технологии: учебно-методическое пособие / И.Е. Корнеева, Н.В. Долгушина, Т.А. Назаренко [и др.]. – Москва: Бином, 2019. – 58 с. – ISBN: 978-5-6044568-8-0. – Текст: непосредственный.

15. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (Протокол лечения). – Москва, 2016. – 32 с. – Текст: электронный.

16. 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. Танащян, М.В. Балясин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 2. – С. 5–16.

17. Генетические факторы развития преэклампсии / И.Н. Фетисова, И.А. Панова, Е.А. Рокотьянская [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20. – № 3. – С. 13–16.

18. Гинекология / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.С. Гаспаров [и др.]. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2006. – 616 с. – ISBN: 5-89481-319-0. – Текст: непосредственный.

19. Горелова, И.В. Влияние ожирения на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / И.В. Горелова, М.В. Рулев, П.В. Попова // Проблемы репродукции. – 2018. – № 24 (6). – С. 39–45.

20. Григорьева, Н.А. Прогнозирование развития преэклампсии в активном и позднем репродуктивном возрасте: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – Акушерство и гинекология / Григорьева Наталья Александровна; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Саратов, 2020. – 127 с.

21. Джамалудинова, А.Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А.Ф. Джамалудинова, М.М. Гонян. // Молодой ученый. – 2017. – № 14-2 (148). – С. 10–13.

22. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации / Е.С. Ворошилина, Р.А. Овсепян, Е.Э. Плотко [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 40–45.
23. Динамика клинико-лабораторных показателей крови при беременности, не осложненной преэклампсией / Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 84–89.
24. Динамика показателей гемостаза при нормальной и осложненной беременности / Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, М.Г. Мхитарян [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 15 (183). – С. 10–13.
25. Железова, М.Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М.Е. Железова, Т.П. Зефирова, С.С. Канюков // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 8–14.
26. Зайкова, В.В. Прогнозирование плацентарных нарушений при беременности после экстракорпорального оплодотворения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Зайкова Виктория Валерьевна; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Челябинск, 2020. – 128 с.
27. Зефирова, Т.П. Влияние нарушений реологических свойств крови матери на внутриутробное развитие плода / Т.П. Зефирова., И.Х. Сабиров, М.Е. Железова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 14. – С. 22–26.
28. Иванец, Т.Ю. Лабораторный мониторинг беременности после вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика / Иванец Татьяна Юрьевна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2018. – 242 с.

29. Иммунологические аспекты беременности аллогенным плодом / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15. – № 5. – С. 59–66.
30. Искусственное прерывание беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при наличии аномалий развития плода. Клинические рекомендации (Протокол лечения). – Москва, 2018. – 42 с. – Текст: электронный.
31. 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.
32. Карапетян, Т.Э. Акушерская и перинатальная патология при вагинальной инфекции и дисбиозе: дис. ... док. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Карапетян Тамара Эдуардовна; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2013. – 295 с.
33. Катастрофический анти-фосфолипидный синдром и тромбозы / А.Д. Макацария, В.Н. Серов, Ж.К. Гри [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 5–14.
34. 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.
35. Клинические рекомендации. Преждевременные роды // ООО «Российское общество акушеров-гинекологов», ООО «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов». – 2020. – Текст: электронный.
36. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде // ООО «Российское общество акушеров-гинекологов», ООО

- «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», ООО «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов». – 2021. – 79 с. – Текст: электронный.
37. Козлов, П.В. Внутрипеченочный холестаз беременных / П.В. Козлов, И.В. Самсонова // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – № 4. – С. 274–279.
38. Количество ооцитов как предиктор частоты наступления беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий / И.В. Горелова, Ю.А. Галкина, Л.В. Кузнецова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7. – № 1. – С. 53–58.
39. Колосков, А.В. Гемостаз у беременных и наследственные нарушения свертывающей системы крови / А.В. Колосков // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 6. – С. 50–54.
40. Коростовцева, Л.С. Роль Р. Вирхова в изучении атеросклероза и его осложнений / Л.С. Коростовцева // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 3. – С. 400.
41. Корсак, В.С. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2017 год / В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 6. – С. 9–21.
42. Краснопольская, К.В. Использование ооцитов донора для лечения пациенток с бесплодием в позднем репродуктивном возрасте (состояние проблемы) / К.В. Краснопольская, В.Р. Александрова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17. – № 3. – С. 102–107.
43. Макацария, А.Д. Гемостазиологические аспекты опухолевого роста / А.Д. Макацария, А.В. Воробьев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 28–36.
44. Макацария, А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Л.М. Смирнова. – Москва: МИА, 2011. – 1056 с. – ISBN: 978-5-8948-1856-6. – Текст: непосредственный.

45. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г.В. Хлестова, А.О. Карапетян, М.Н. Шакая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 41–47.
46. Медведев, М.В. Дифференциальная ультразвуковая диагностика в акушерстве / М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – Москва: Видар, 1997. – 324 с. – Текст: непосредственный.
47. Медяникова, И.В. Гемостазиологический контроль при беременности / И.В. Медяникова // Клиницист. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 47–52.
48. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 4–8.
49. Мировая статистика здравоохранения, 2010 год. – Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011. – 177 с. – ISBN: 9789244563984. – <https://iris.who.int/handle/10665/87683>. – Текст: электронный.
50. Момот, А.П. Гемостатический баланс в разные сроки физиологически протекающей беременности и опасности его срыва / А.П. Момот, Н.И. Фадеева // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – №1 (5). – С. 54–60.
51. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 36–48.
52. Момот, А.П. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Гепаринопрофилактика / А.П. Момот, М.Г. Николаева // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 71–78.
53. Налбандян, С.П. Ранняя диагностика, оценка степени тяжести плацентарной недостаточности на фоне гестоза и дифференцированный подход к терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Налбандян Соня Петросовна; ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России. – Москва, 2011. – 159 с.

54. Национальный Стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. ГОСТ Р 53079.4-2008 / Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. N 554-ст.
55. Оказание медицинской помощи с применением вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин: обзор клинических рекомендаций и алгоритм маршрутизации пациентов / И.А. Корнеев, Р.Д. Зассеев, Э.В. Исакова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 4. – С. 59–65.
56. Определение референтных интервалов антимюллера гормона, специфичных для российской популяции / И.И. Гузов, Е.Ю. Печерина, А.В. Ружанская [и др.] // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 25–35.
57. Основные проблемы беременности после ВРТ / О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова, И.Е. Рогожина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 63.
58. Основы акушерства и гинекологии. <https://medic.studio/akusherstva-ginekologii-osnovyi/vvedenie-aktualnost-74861.html> – Текст: электронный.
59. Основы ультразвукового исследования в акушерстве: практическое пособие для врачей / [М.В. Медведев]; под ред. М.В. Медведева. – [Б. м.]: Реал Тайм, 2006. – 94 с. – Текст: непосредственный.
60. Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А.О. Годзоева, И.Е. Зазерская, В.С. Власов [и др.] // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 6–11.
61. Отсроченная реализация репродуктивных задач при бесплодии. «Цена промедления» / К.Ю. Сагамонова, О.С. Золотых, М.В. Левченко [и др.] // Сборник тезисов XXXI Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (8–11 сентября 2021 г., Сочи). – С. 14–15.
62. Подзолкова, Н.М. Роль фактора эндометрия в повторных неудачах имплантации (обзор литературы) / Н.М. Подзолкова, Н.Л. Шамугия, П.М. Варлакова // Медицинский алфавит. – 2023. – № 3. – С. 30–36.

63. Передеряева, Е.Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом / Е.Б. Передеряева, Т.Б. Пшеничникова, А.Д. Макацария // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 32–41.
64. Перспективы применения клеточных технологий в лечении женского бесплодия / Е.В. Киракосян, А.В. Люндуп, Л.С. Александров [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 146–158.
65. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 N 60869).
66. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/> – Текст: электронный.
67. Прилуцкая, С.Г. Особенности течения и перинатальные исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – Акушерство и гинекология / Прилуцкая Светлана Геннадьевна; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – Москва, 2021. – 146 с.
68. Проблема репродуктивного выбора: стратегические направления в условиях демографической ситуации и системный подход к профилактике медицинских абортов / М.А. Ратманов, А.С. Беньян, Ю.В. Тезиков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 124–132.
69. Прогнозирование, диагностика и профилактика преэклампсии. Пособие для врачей / В.А. Петрухин, Н.В. Зароченцева, Л.С. Логутова [и др.]. – Москва: ООО «МАКС Пресс», 2022. – 20 с. – ISBN: 978-5-317-06988-9. – Текст: непосредственный.
70. Репина, М.А. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность / М.А. Репина, Г.Ф. Сумская, Е.Н. Лапина. – Санкт-Петербург: Н-Л, 2008. – 40 с. – ISBN: 978-5-94869-049-0. – Текст: непосредственный.

71. 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.
72. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации / Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова, Н.В. Крошкина, Д.Н. Воронин / Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – №2. – С. 151–159.
73. Роль ростовых и эндотелиальных факторов в нарушениях гемостаза у детей с синдромом задержки развития плода / С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, А.С. Тодорова, Е.Я. Каушанская // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 8–12.
74. Руденко, Е.Е. Иммунофенологические механизмы развития преэклампсии беременности у женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с использованием аллогенной яйцеклетки (донация ооцитов и суррогатное материнство): дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 – Патологическая анатомия / Руденко Екатерина Евгеньевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 182 с.
75. Рудзевич, А.Ю. Влияние врожденной тромбофилии на беременность и возможность коррекции / А.Ю. Рудзевич, И.И. Кукарская, Т.А. Фильгус // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 170.
76. Система гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Ш.Н. Галимов [и др.]. – Уфа: ООО «Первая типография», 2018. – 74 с. – ISBN: 978-5-6040555-3-3. – Текст: непосредственный.
77. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью / А.Н. Стрижаков, А.Д. Макацария, И.В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 5–12.

78. 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.
79. Состояние системы гемостаза и противоинфекционного иммунитета у беременных с сопутствующей патологией органов дыхания, перенесших респираторные вирусные инфекции в различные сроки беременности : Информационно-методическое письмо / В.А. Петрухин, Н.В. Зароченцева, Л.С. Логутова [и др.]. – Москва: ООО «МАКС Пресс», 2022. – 20 с. – ISBN: 978-5-317-06989-6. – Текст: непосредственный.
80. Сравнительный анализ течения и исходов беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий при различных вариантах гормональной поддержки (предварительные результаты) / Н.В. Башмакова, Ю.М. Трапезникова, Т.В. Янчук, И.Г. Портнов // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 5 (70). – С. 139–143.
81. 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.
82. Течение беременности и перинатальные исходы после ЭКО / Н.А. Новицкая, К.В. Краснопольская, О.Б. Панина [и др.] // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 24–29.
83. 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.

84. Трифонова, Н.С. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом: дис. ... док. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология / Трифонова Наталья Сяитовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 318 с.
85. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Л.М. Смирнова, О.С. Аляутдина. – Москва: Триада-Х. – 340 с. – ISBN: 5-8249-0097-3. – Текст: непосредственный.
86. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Акиньшина, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8. – № 2. – Р. 89–96.
87. Тюмина, О.В. Маршрутизация женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием при оказании медицинской помощи / О.В. Тюмина, В.А. Мельников, О.Б. Чертухина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 18 (7). – С. 100–103.
88. Физиологическая гемодилюция во втором триместре беременности и ее роль в перинатальных исходах / Т.П. Зефирова, И.Х. Сабиров, Р.С. Замалеева, М.Е. Железова // Практическая медицина. – 2016. – №1 (93). – С. 53–57.
89. Шабалина, А.А. Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинко-лабораторное исследование: дис. ... док. мед. наук: 14.01.11 – Нервные болезни; 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика / Шабалина Алла Анатольевна; ФГБНУ «Научный центр неврологии». – Москва, 2021. – 219 с.
90. Шевелева, А.С. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности / А.С. Шевелева // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы V Международной научной конференции, 2018. – С. 35–40.
91. Щербакова, Л.Н. Репродуктивные потери в ранние сроки беременности у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в цикле ЭКО / Л.Н. Щербакова, О.Б. Панина // Вестник РУДН. – 2009. – № 7. – С. 131–137.

92. Экстракорпоральное оплодотворение и гестационный сахарный диабет: новая проблема / М.В. Капустина, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. – № 1. – С. 73–76.
93. Ящук, А.Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, И.Р. Тимершина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10. – № 4. – С. 17–19.
94. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia / L. Skeith, M. Carrier, R. Kaaja [et al.] // Blood. – 2016. – № 127 (13). – P. 1650–1655.
95. A prospective study of von Willebrand factor levels and bleeding in pregnant women with type 1 von Willebrand disease / S.L. Sood, A.H. James, M.V. Ragni [et al.] // Haemophilia. – 2016. – № 22 (6). – P. e562–e564.
96. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling // Obstet Gynecol. – 2019. – № 133 (1). – P. e78–e89.
97. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies // Obstet Gynecol. – 2014. – № 123 (5). – P. 1118–1132.
98. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / Y. Okamoto, S. Kihara, N. Ouchi [et al.] // Circulation. – 2002. – № 106 (22). – P. 2767–2770.
99. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: Effects of maternal fertility status and infant gender combinations; the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology / B. Luke, D. Gopal, H. Cabral [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – № 217 (3). – P. 330.e1–330.e15.
100. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles / S.R. Soares, C. Troncoso, E. Bosch [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – № 90 (7). – P. 4399–4404.
101. Alterations of the vaginal microbiota in the third trimester of pregnancy and pPROM / C. Genovese, S. Corsello, D. Nicolosi [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2016. – № 20 (16). – P. 3336–3343.

102. Amniotic fluid index assessment with four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation / J.P. Phelan, C.V. Smith, P. Broussart, M. Small // *J Reprod Med.* – 1987. – № 32 (7). – P. 540–542.
103. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy / A.N. Balandina, E.M. Koltsova, T.A. Teterina [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – № 14 (5). – P. e0216724.
104. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial / M.A. Rodger, W.M. Hague, J. Kingdom [et al.] // *Lancet.* – 2014. – № 384 (9955). – P. 1673–1683.
105. Aronson, J.K. Biomarkers and surrogate endpoints / J.K. Aronson // *Br J Clin Pharmacol.* – 2005. – № 59 (5). – P. 491–494.
106. Association between Thrombophilia Gene Polymorphisms and Preeclampsia: A Meta-Analysis / X. Wang, T. Bai, S. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (6). – P. e100789.
107. Brabant, G. [Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth] / G. Brabant // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2016. – № 45 (10). – P. 1247–1260.
108. Bremme, K.A. Haemostatic changes in pregnancy / K.A. Bremme // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2003. – № 16 (2). – P. 153–168.
109. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thromb Res.* – 2004. – № 114 (5–6). – P. 409–414.
110. Chan, W.S. The “ART” of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications / W.S. Chan, M.E. Dixon // *Thromb Res.* – 2008. – № 121 (6). – P. 713–726.
111. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study / G. Grindheim, M.E. Estensen, E. Langesaeter [et al.] // *J Hypertens.* – 2012. – № 30 (2). – P. 342–350.
112. Characterization of antithrombin levels in pregnancy / A.H. James, E. Rhee, B. Thames, C.S. Philipp // *Thromb Res.* – 2014. – № 134 (3). – P. 648–651.

113. Chung, K. Fertility preservation for deferred childbearing for nonmedical indications / K. Chung, M.B. Smith // <https://medilib.ir/uptodate/show/7429> – Текст: электронный.
114. Circulating levels of inflammatory cytokines (IL-1 beta and TNF-alpha), resistance to activated protein C, thrombin and fibrin generation in uncomplicated pregnancies / D.H. Ku, Y.S. Arkel, M.P. Paidas, C.J. Lockwood // *Thromb Haemost.* – 2003. – № 90 (6). – P. 1074–1079.
115. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications / F.I. Ataullakhanov, E.M. Koltsova, A.N. Balandina [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2016. – № 42 (7). – P. 696–716.
116. Committee Opinion No 671: Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology / American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice; Committee on Genetics; U.S. Food and Drug Administration // *Obstet Gynecol.* – 2016. – № 128 (3). – P. e61–68.
117. [Correlation between uterine scars during pregnancy and uterine rupture in pregnant women who are pregnant again after cesarean section] / L.L. Wang, J.Y. Chen, H.X. Yang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2019. – № 54 (6). – P. 375–380.
118. Cui, W. Mother or nothing: the agony of infertility / W. Cui // *Bull World Health Organ.* – 2010. – № 88 (12). – P. 881–882.
119. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complication of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial / E. Rey, P. Garneau, M. David [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2009. – № 7 (1). – P. 58–64.
120. Di Renzo, G.C. The great obstetrical syndromes / G.C. Di Renzo // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – № 22 (8). – P. 633–635.
121. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion / Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* – 2012. – № 98 (2). – P. 302–307.

122. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* – 2015. – № 103 (6). – P. e44–50.
123. Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results / C. Abheiden, M.E. Van Hoorn, W.M. Hague [et al.] // *BJOG.* – 2016. – № 123 (5). – P. 797–805.
124. Duckitt, K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies / K. Duckitt, D. Harrington // *BMJ.* – 2005. – № 330 (7491). – P. 565.
125. Engelberger, R.P. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity / R.P. Engelberger, N. Kucher // *Circulation.* – 2012. – № 126 (6). – P. 768–773.
126. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial / J.C. Gris, C. Chauleur, J.L. Faillie [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2010. – № 104 (4). – P. 771–779.
127. ESHRE's good practice guide for cross-border reproductive care for centers and practitioners / F. Shenfield, G. Pennings, J. De Mouzon [et al.] // *Hum Reprod.* – 2011. – № 26 (7). – P. 1625–1627.
128. Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions / K. Kumazaki, M. Nakayama, N. Suehara, Y. Wada // *Hum Pathol.* – 2002. – № 33 (11). – P. 1069–1077.
129. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium / A. Sánchez-Luceros, S.S. Meschengieser, C. Marchese [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2003. – № 14 (7). – P. 647–651.
130. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // *BMC Pediatr.* – 2013. – № 13. – P. 59.

131. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment / B. Meczekalski, A. Czyzyk, M. Kunicki [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2016. – № 39 (11). – P. 1259–1265.
132. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // *Thromb Haemost.* – 2006. – № 95 (3). – P. 401–413.
133. Goonewardene, M. Anaemia in pregnancy / M. Goonewardene, M. Shehata, A. Hamad // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2012. – № 26 (1). – P. 3–24.
134. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S.M. Bates, S. Middeldorp, M. Rodger [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2016. – № 41 (1). – P. 92–128.
135. Heffner, L.J. Advanced maternal age – how old is too old? / L.J. Heffner // *N Engl J Med.* – 2004. – № 351 (19). – P. 1927–1929.
136. Hellgren, M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium / M. Hellgren // *Semin Thromb Hemost.* – 2003. – № 29 (2). – P. 125–130.
137. Haematological problems in obstetrics / M. Rodger, D. Sheppard, E. Gándara, A. Tinmouth // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – № 29 (5). – P. 671–684.
138. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P.B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2010. – № 103 (4). – P. 718–727.
139. Heit, J.A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Manajement / J.A. Heit. In: Kitchens C.S., Konkle B.A., Kessler C.M., editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 4th Edition. – Philadelphia: Saunders Elsevier; 2018. – ISBN: 9780323462020. – Текст: непосредственный.
140. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for in vitro fertilization: results of a prospective study / C. Biron, F. Galtier-Dereure, H. Rabesandratana [et al.] // *Fertil Steril.* – 1997. – № 67 (1). – P. 104–109.
141. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome / A. Rogolino, M.E. Coccia, S. Fedi [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2003. – № 14 (3). – P. 277–282.

142. 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.] // *Thromb J.* – 2017. – № 15. – P. 9.
143. In vitro fertilization. Do short-term changes in estrogen levels produce increased fibrinolysis? / B. Magnani, L. Tsen, S. Datta, A. Bader // *Am J Clin Pathol.* – 1999. – № 112 (4). – P. 485–491.
144. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study / P. Henriksson, E. Westerlund, H. Wallen [et al.] // *BMJ.* – 2013. – № 346. – P. e8632.
145. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia / F.E. Preston, F.R. Rosendaal, I.D. Walker [et al.] // *Lancet.* – 1996. – № 348 (9032). – P. 913–916.
146. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009 / F. Zegers-Hochschild, G.D. Adamson, J. de Mouzon [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – № 92 (5). – P. 1520–1524.
147. Kline, J.A. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed / J.A. Kline, G.W. Williams, J. Hernandez-Nino // *Clin Chem.* – 2005. – № 51 (5). – P. 825–829.
148. Kluft, C. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables / C. Kluft, M. Lansink // *Thromb Haemost.* – 1997. – № 78 (1). – P. 315–326.
149. Kovo, M. Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications / M. Kovo, L. Schreiber, J. Bar // *Thromb Res.* – 2013. – № 131 (Suppl. 1). – P. S18–21.
150. Legator, M.S. What did Sir Bradford Hill really say? / M.S. Legator, D.L. Morris // *Arch Environ Health.* – 2003. – № 58 (11). – P. 718–720.
151. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT / J.I. de Vries, M.G. van Pampus, W.M. Hague [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2012. – № 10 (1). – P. 64–72.

152. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. 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. – № 388 (10060). – P. 2629–2641.
153. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restore the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women / G. Mello, E. Parretti, C. Fatini [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – № 45 (1). – P. 86–91.
154. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study / L. Zhu, Y. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. – № 6. – P. 35141.
155. Maternal haemoglobin and short-term neonatal outcome in preterm neonates / E. Savajols, A. Burguet, M. Grimaldi [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – № 9 (2). – P. e89530.
156. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study / S. Saino, R. Kekomäki, S. Riikonen, K. Teramo // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2000. – № 79 (9). – P. 744–749.
157. Mercelina-Roumans, P.E. Leucocyte count and leucocyte differential in smoking and non-smoking females during pregnancy / P.E. Mercelina-Roumans, J.M. Ubachs, J.W. van Wersch // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 1994. – № 55 (3). – P. 169–173.
158. Microparticles reveal cell activation during IVF - a possible early marker of a prothrombotic state during the first trimester / N. Olausson, F. Mobarrez, H. Wallen [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2016. – № 116 (3). – P. 517–523.
159. Moll, S. Venous Thromboembolism: A Need for More Public Awareness and Research Into Mechanisms / S. Moll, N. Mackman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2008. – № 28 (3). – P. 367–369.

160. Multiple thrombophilic single nucleotide polymorphisms lack a significant effect on outcomes in fresh IVF cycles: an analysis of 1717 patients / G. Patounakis, E. Bergh, E.J. Forman [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2016. – № 33 (1). – P. 67–73.
161. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia / J.M. Davison, V. Homuth, A. Jeyabalan [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – № 15 (9). – P. 2440–2448.
162. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis / M. Storgaard, A. Loft, C. Bergh [et al.] // *BJOG.* – 2017. – № 124 (4). – P. 561–572.
163. Obstetric and Perinatal Outcomes of Singleton Births Following Single- vs Double-Embryo Transfer in Sweden / K.A. Rodriguez-Wallberg, A.R. Palomares, H.P. Nilsson [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2023. – № 177 (2). – P. 149–159.
164. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis / P. Masoudian, A. Nasr, J. de Nanassy [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – № 214 (3). – P. 328–339.
165. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization / S.K. Kalra, S.J. Ratcliffe, C. Coutifaris [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2011. – № 118 (4). – P. 863–871.
166. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study / S.S. Malchau, A. Loft, E.C. Larsen [et al.] // *Fertil Steril.* – 2013. – № 99 (6). – P. 1637–1643.
167. Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization / M. Fujii, R. Matsuoka, E. Bergel [et al.] // *Fertil Steril.* – 2010. – № 94 (6). – P. 2113–2117.
168. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits / A. Tandberg, K. Klungsøyr, L.B. Romundstad, R. Skjærven // *BJOG.* – 2015. – № 122 (7). – P. 915–922.
169. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen / J.H. Rowe, J.M. Ertelt, L. Xin, S.S. Way // *Nature.* – 2012. – № 490 (7418). – P. 102–106.

170. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells / J. Heimrath, M. Paprocka, A. Czekanski [et al.] // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2014. – № 62 (4). – P. 353–356.
171. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age / R.J. Paulson, R. Boostanfar, P. Saadat [et al.] // JAMA. – 2002. – № 288 (18). – P. 2320–2323.
172. Prevention of pre-eclampsia in high risk women with renal disease: a prospective randomized trial of heparin and dipyridamole / P. Kincaid-Smith, R.A. North, K.F. Fairley [et al.] // Nephrology. – 300 – 1995. – № 1 (4). – P. 297–300.
173. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period / E. Bain, A. Wilson, R. Tooher [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – № 2. – CD001689.
174. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications / M.J. Paidas, D.H. Ku, M.J. Lee [et al.] // J Thromb Haemost. – 2005. – № 3 (3). – P. 497–501.
175. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17 / L. Regan, R. Rai, S. Saravelos, T.C. Li, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // BJOG. – 2023. – № 00. – P. 1–31.
176. Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy / K. Wickström, G. Edelstam, C.H. Löwbeer [et al.] // Scand J Clin Lab Invest. – 2004. – № 64 (1). – P. 31–40.
177. Riley, L.E. Guidelines for Perinatal Care. 7th ed. / Riley L.E., Stark A.R. (Eds), American Academy of Pediatrics. – Elk Grove Village, IL, 2012. – 265 p.
178. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group / S. Opdahl, A.A. Henningsen, A. Tiitinen [et al.] // Hum Reprod. – 2015. – № 30 (7). – P. 1724–1731.
179. Rutstein, S.O. DHS Comparative Reports No. 9. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries / S.O. Rutstein, I.H. Shah Calverton. –

- Maryland, USA: ORC Macro and the World Health Organization, 2004. – <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/CR9/CR9.pdf> – Текст: электронный.
180. Saha, P. Haemostatic changes in the puerperium '6 weeks postpartum' (HIP Study) - implication for maternal thromboembolism / P. Saha, D. Stott, R. Atalla // *BJOG*. – 2009. – № 116 (12). – P. 1602–1612.
181. Serum UDP-galactosyl transferase as a potential biomarker for breast carcinoma / J.F. Paone, T.P. Waalkes, R.R. Baker, J.H. Shaper // *J Surg Oncol*. – 1980. – № 15 (1). – P. 59–66.
182. Svitnev, K. Chapter 32. Gestational Surrogacy in the Russian Federation / K. Svitnev. – *Handbook of Gestational surrogacy*. Edited by E. Scott Sills. – Cambridge University, 2016. – P. 232–240. – ISBN: 9781316282618. – Текст: электронный.
183. Th1 and Th2 in human IVF pregnancy with allogenic fetus / V.P. Chernyshov, L.E. Tumanova, I.A. Sudoma, V.I. Bannikov // *Am J Reprod Immunol*. – 2008. – № 59 (4). – P. 352–358.
184. The association between vaginal microbiota and female infertility: a systematic review and meta-analysis / X. Hong, J. Ma, J. Yin [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2020. – № 302 (3). – P. 569–578.
185. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / M.A. Rodger, M.T. Betancourt, P. Clark [et al.] // *PLoS Med*. – 2010. – № 7 (6). – P. e1000292.
186. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // *Am J Obstet Gynecol*. – 2011. – № 204 (3). – P. 193–201.
187. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review / L. Robertson, O. Wu, P. Langhorne [et al.] // *Br J Haematol*. – 2006. – № 132 (2). – P. 171–196.
188. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort / J.A. Lykke, L.A. Bare, J. Olsen [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2012. – № 10 (7). – P. 1320–1325.

189. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation / T. Haahr, A.S. Ersbøll, M.A. Karlsen [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2016. – № 95 (8). – P. 850–860.
190. Trends in Severe Maternal Morbidity After Assisted Reproductive Technology in the United States, 2008-2012 / A.S. Martin, M. Monsour, D.M. Kissin [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2016. – № 127 (1). – P. 59–66.
191. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism During Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study / J.A. Heit, C.E. Kobbervig, A.H. James [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2005. – № 143 (10). – P. 697–706.
192. Twin pregnancies after assisted reproductive technologies: the role of maternal age on pregnancy outcome / S. Pinzauti, C. Ferrata, S. Vannuccini [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – № 206. – P. 198–203.
193. Uterinerupture: trends over 40 years / I. Al-Zirqi, B. Stray-Pedersen, L. Forsén [et al.] // *BJOG.* – 2016. – № 123 (5). – P. 780–787.
194. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S.M. Bates, I.A. Greer, I. Pabinger [et al.] // *Chest.* – 2008. – № 133 (6 Suppl.). – P. 844S–886S.
195. Welt, C.K. Ovarian development and failure (menopause) in normal women / C.K. Welt // <https://medilib.ir/uptodate/show/7434> – Текст: электронный.
196. Wiggins, D.A. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization – a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies / D.A. Wiggins, E. Main // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – № 192 (6). – P. 2002–2006.