

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Блощинский Степан Андреевич

**Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике
плацентарных нарушений у женщин с неблагоприятным исходом
беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Блощинская Ирина Анатольевна

Хабаровск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ.....	13
1.1 Микроциркуляторное русло: краткая анатомо-физиологическая характеристика, влияние лекарственной терапии на состояние микроциркуляции.....	13
1.2 Неблагоприятный исход беременности, ассоциированный с высоким тромботическим риском	18
1.3 Тромбофилия и факторы тромбогенного риска, предшествующие и сопутствующие плацента-ассоциируемым нарушениям течения беременности.....	25
1.4 Использование низкомолекулярных гепаринов у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Материалы исследования.....	36
2.1.1 Методика отбора клинического материала и этапы проведения клинического исследования	36
2.1.2 Характеристика клинических наблюдений	40
2.2 Методы исследования	46
2.2.1 Исследование состояния микроциркуляторного русла.....	46
2.2.2 Исследование основных параметров системы гемостаза.....	49
2.2.3 Оценка генетических и приобретенных факторов тромбофилии	49
2.2.4 Статистический анализ.....	52

ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ НЕОСЛОЖНЁННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ, ПРИВОДЯЩИХ К РАЗВИТИЮ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	53
ГЛАВА 4 ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ТРОМБОТИЧЕСКИМ РИСКОМ	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Ведение женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе является одной из актуальных проблем акушерской практики для решения проблем демографии в Российской Федерации, при которой благоприятное завершение беременности представляет большое значение как для семьи, так и для государства. Всё большее внимание отечественных и зарубежных исследователей привлекает ассоциация неблагоприятного исхода предыдущей беременности с факторами тромбогенного риска, обусловленного генетическими и приобретёнными формами тромбофилии [2, 14, 44, 46, 62, 80, 90, 136, 182, 266, 282, 283, 289, 290].

Согласно данным многочисленных исследований большинство генетических и приобретённых форм тромбофилии манифестируют в виде типичных гестационных осложнений: отслойки хориона (11,5%); синдрома потери плода (39,1%); тяжёлой преэклампсии (ПЭ) (18,2%); отслойки нормально расположенной плаценты (13,65%) и др. Свыше 52% женщин с акушерскими осложнениями несут в себе тромбофилические дефекты [46, 166, 217, 223, 252, 287]. Беременность является уникальным тестом на скрытую тромбофилию, способствуя её проявлению в различные сроки беременности в связи с влиянием на: процесс имплантации плодного яйца; формирования и роста ветвистого хориона; функционального состояния эндотелия; активации провоспалительного ответа; формирования прокоагулянтного потенциала свёртывающей системы крови [10, 31, 43, 46, 55, 62, 136, 160, 167, 185, 257].

Результаты проведённых исследований подтверждают связь условий микроциркуляции, реологии крови, уровня ангиогенных факторов и прокоагулянтов. Нарушение нормального кровотока в первом триместре беременности приводит к развитию тромбинемии в микроциркуляции, а это в свою очередь ведёт к нарушению созревания ветвистого хориона. Тромбирование сосудов, питающих формирующееся плацентарное ложе, способно приводить к ранней привычной потере беременности. В поздние сроки задержка развития хориона усугубляется влиянием изменения реологии крови и её коагуляционного

потенциала. Длительность воздействия приводит к эндотелиопатии и нарушению перфузии хориона, тромбированию сосудов плацентарного ложа и полному блоку микроциркуляции [41, 46, 136, 172, 195, 206, 267, 276].

Избыточная генерация тромбина, тромботические повреждения плаценты при тромбофилии играют важную роль в развитии ранней и поздней ПЭ, увеличивая риск ранней ПЭ в 4 раза, задержку роста плода (ЗРП) в 2 раза, родоразрешение до 28 недель в 3 раза, показатели перинатальной смертности в 6 раз. Среди женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромбогенным риском, материнская тромбофилия выявляется до 75%, из их числа: с преждевременной отслойкой плаценты у 80%; с венозной тромбоэмболией у 100%; с антенатальной гибелью плода у 75%; с повторной ПЭ у 96,4% [10, 41, 46, 48, 90, 95, 136, 201, 211, 228, 275, 277].

Генетическая обусловленность не означает неизбежной реализации макро – и микротромбоза во время беременности [6, 80, 90, 121, 157, 169, 242, 244, 272]. Решение проблемы профилактики нарушений течения беременности у носителей постоянных и приобретённых факторов тромбогенного риска представляет более сложную проблему в связи с длительностью периода беременности и возможностью реализации тромбоза в любые её сроки.

Дорогостоящие тест-системы и сложное оборудование для лабораторной диагностики, противоречивый характер интерпретации полученных результатов с учетом специфической адаптации системы гемостаза к беременности, сложности выбора сроков проведения лабораторных исследований способны привести к неудачам исхода беременности. Особую ценность приобретают результаты научных исследований по поиску маркеров тромбинемии, тромбогенной опасности, тромбогенной готовности [46, 74, 79, 80, 90, 101, 118, 123, 184, 208, 218, 238, 288].

Метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы (БМСБК) позволяет открыть «информационное окно» в сосудистую систему человека и позволяет проводить непосредственную морфометрию микроциркуляторного русла (МЦР), давать оценку процессам микроциркуляции (МЦ) и в некоторой

степени оценивать состояния тканевого окружения.

МЦР в различных органах имеет особенности и зависит от функции органа, но в целом подчинено единым правилам. Нарушения МЦ являются основой для развития большого числа заболеваний, в других заболеваниях развиваются вторично, предопределяя неблагоприятный исход и включаются как важное звено патогенеза в ряд типичных патологических процессов. Изменения состояния МЦР изучены при многих видах соматической патологии [4, 59, 128, 131, 209, 213, 247, 294].

Состояние МЦ играет ключевую роль для благоприятного завершения беременности начиная с момента подготовки эндометрия к предстоящей беременности, периода nidации плодного яйца, развития эмбриона и завершается созданием благоприятных условий для развития плода на всех последующих этапах беременности [8, 73, 109, 138, 177, 178, 248]. Во время беременности происходят процессы аутогемодилуции, увеличения объёма циркулирующей крови (ОЦК), новообразования сосудистого русла, изменения коагуляционного потенциала крови. Эти физиологические механизмы направлены на обеспечение благоприятного исхода беременности, являясь главными составляющими состояния МЦ. Процессы противоположной направленности такие как, изменение реологии крови с развитием гемоконцентрации, активация коагуляционного потенциала крови, снижение ее фибринолитической активности, нарушение тонуса сосудов с депонированием крови в веноулярном компоненте при условии низкого сосудистого сопротивления и медленного кровотока в зоне плацентарного ложа способно привести к неблагоприятному исходу беременности в связи с активацией процессов внутрисосудистого тромбообразования в МЦ [25, 32, 51, 83, 90, 116, 117, 124, 129, 136, 161, 180, 197, 258, 260]. Неинвазивный характер, информативность и лёгкая воспроизводимость при условии видеофиксации результата позволяет методу претендовать на своё место в качестве маркера микроциркуляторных нарушений при беременности [40, 50].

Цель исследования: оценить возможности БМСБК в диагностике гестационных нарушений у женщин с неблагоприятным исходом беременности в

анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском, для проведения профилактической терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние МЦР с использованием БМСБК при неосложнённом течении беременности и при различных видах акушерской патологии, приводящих к развитию плацентарной недостаточности, ассоциированной с развитием тромботической микроангиопатии.

2. Выявить возможности диагностики доклинической стадии плацентарной недостаточности у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском.

3. Оценить возможность использования данных БМСБК о состоянии МЦР для начала и контроля эффективности использования антикоагулянтной терапии у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском.

Научная новизна. На основании использования неинвазивного метода диагностики – БМСБК впервые проведено исследование состояния МЦР в различные сроки неосложнённого течения беременности. Установлены особенности состояния МЦР, носящие компенсаторно-приспособительный характер, отражающие изменения реологии крови, ОЦК и её коагуляционного потенциала. Впервые проведено исследование МЦР при различных видах акушерской патологии, приводящей к развитию плацентарной недостаточности (ПН). При признаках ПН, обусловленной тромбофилией установлена атоническая форма нарушений МЦ, соответствующая тромботической готовности в системе МЦ, при которой целесообразно проведение антикоагулянтной терапии в интересах матери с целью тромбопрофилактики. У беременных с признаками ПН, обусловленными тяжелой ПЭ установлены спастико-атоническая и ишемическая формы нарушений МЦ, при которых пролонгирование беременности представляет риск антенатальной гибели плода и развития полиорганной недостаточности/дисфункции матери.

Впервые проведено исследование состояния МЦР у женщин с

неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском. Использование БМСБК в динамике позволило выявить признаки атонической формы нарушений МЦ в сроках беременности от 5 до 22 недель, до периода появления признаков ПН.

Проведение БМСБК позволило диагностировать состояние тромботической готовности в МЦР на основании выявления совокупности характерных признаков: нарушения венозного оттока; агрегатного состояния форменных элементов крови во всех звеньях МЦР.

Использование антикоагулянтной терапии с периода выявления состояния тромботической готовности в системе МЦР, позволило предупредить развитие признаков ПН у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе.

Впервые метод БМСБК использован в динамике для начала и контроля эффективности использования антикоагулянтной терапии для достижения благоприятного завершения беременности у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют фундаментальные знания о состоянии МЦР в меняющихся условиях гемодинамики и реологии крови при неосложнённом течении беременности и при ПН обусловленной тромбофилией и тяжёлой ПЭ. Результаты исследования акцентируют внимание на диагностике состояния тромботической готовности на основе использования неинвазивного метода БМСБК, как в период признаков ПН, так и на доклинической стадии.

Рост продуктов паракоагуляции, наряду с увеличением агрегатного состояния форменных элементов крови, в условиях нарушения венозного оттока является признаком тромботической готовности с клинической реализацией в виде признаков ПН, обусловленных развитием тромботической микроангиопатии.

Динамическое использование БМСБК с ранних сроков беременности позволяет выявлять состояние тромботической готовности до периода появления признаков ПН. Использование БМСБК в качестве маркера тромботической готовности (тромбинемии) в системе МЦ нацеливает на своевременное проведение

антикоагулянтной терапии с целью избежать неблагоприятного исхода беременности раннего срока, как и поздних гестационных осложнений у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе. Динамическое использование метода БМСБК позволяет проводить коррекцию времени начала и контроля эффективности проведения антикоагулянтной терапии для достижения благоприятного исхода беременности.

Практическая значимость проведённого исследования характеризуется тем, что его результаты могут быть использованы в качестве рекомендации по ведению беременности: при ПН, обусловленной тромбофилией; проведение антикоагулянтной терапии в интересах матери с целью тромбопрофилактики; при ПН, обусловленной тяжёлой ПЭ; досрочное родоразрешение в интересах матери и плода; на доклинической стадии ПН (тромботическая готовность в системе МЦР); проведение антикоагулянтной терапии с целью профилактики ПН.

Неинвазивный характер метода БМСБК позволяет рекомендовать его к многократному использованию, а видеофиксация результатов сравнивать в динамике полученные данные.

Методология и методы исследования. Методологической базой послужили труды отечественных и зарубежных учёных, посвящённые изучению вопросов: морфометрии и патофизиологии состояния МЦР; врождённых и приобретённых форм тромбофилии; плацентарных нарушений, ассоциированных с тромбогенным риском; тромбопрофилактики.

Для выполнения поставленных задач исследование проведено в два этапа. На первом этапе проведено исследование состояния МЦР путём выполнения БМСБК при неосложнённом течении беременности в сравнении с небеременными женщинами. На основании клинических, лабораторных данных и проведения специальных методов исследования отобрана группа женщин с признаками ПН и нарушениями состояния МЦР конъюнктивы. Дополнительно исследовали состояние основных параметров системы гемостаза. На этом этапе исследования установлены признаки, характеризующие развитие тромботической ситуации в МЦР, приводящие и сопутствующие развитию ПН.

На втором этапе исследования обследованы женщины с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском. Дизайн исследования: проспективное когортное исследование. Путём проведения динамической БМСБК с интервалом через 2 недели с 5 до 22 недель беременности выделены группы исследования с установленными и не установленными нарушениями состояния МЦР конъюнктивы. Дополнительно всем беременным проведено исследование основных показателей гемостаза, врождённых и приобретённых форм тромбофилии. С момента выявления признаков нарушения состояния МЦР конъюнктивы рекомендована профилактическая антикоагулянтная терапия. Поскольку не все беременные дали согласие на применение антикоагулянтной терапии был проведён сравнительный анализ исхода беременности у женщин, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию при выявленных нарушениях МЦ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (© «SPSS: An IBM Company», США).

Положения, выносимые на защиту:

1. Неосложнённое течение беременности характеризуется развитием гипердинамической формы состояния МЦ, не приводящей к микроциркуляторной недостаточности. У беременных с признаками ПН, обусловленными тромбофилией, развивается атоническая форма, у беременных при ПЭ - спастико – атоническая и ишемическая формы нарушения МЦ.

2. У женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском, диагностируется тромботическая готовность в системе МЦ до периода проявлений ПН (признаки атонической формы нарушений МЦ).

3. Динамическое использование БМСБК, позволяет установить оптимальные сроки для начала и контроля эффективности использования антикоагулянтной терапии на основании выявления тромботической готовности в системе МЦ, и обеспечить благоприятный исход беременности.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов работы обеспечивается достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов исследования и статистических методов обработки полученных результатов.

Материалы диссертации представлены на: XVIII открытой конкурсно-конференции молодых учёных ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Хабаровск, 2016); II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (г. Санкт-Петербург, 2016); Международной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2016» (г. Санкт-Петербург, 2016); Дальневосточной региональной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» (г. Хабаровск, 2016, 2018); XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя - 2016» (г. Москва, 2016); 3-ем Всемирном Конгрессе «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (г. Москва, 2016).

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России по темам: «Преэклампсия: диагностика и лечение»; «Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение»; «Тромбофилии во время беременности» и внедрены в работу женских консультаций: № 1 КГБУЗ «Родильный дом № 1»; № 2 КГБУЗ Родильный дом № 2»; № 1 и 2 КГБУЗ «Городская поликлиника № 11» г. Хабаровска. Для проведения БМСБК беременные направляются в специализированный кабинет, входящий в состав отделения функциональной диагностики КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Хабаровского края.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц, 8 рисунков. Диссертация состоит из

введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав результатов собственных исследований (клинической части), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 296 литературных источников, из которых 155 отечественных и 141 иностранных авторов.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, 5 из них в научных изданиях, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

Личный вклад автора в работу. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Автором лично осуществлен отбор женщин в группы для проспективного исследования, определена цель исследования, сформулированы задачи. Разработана тематическая карта для сбора данных, проведено обследование женщин, анализ полученных лабораторных данных. Автор самостоятельно проводил исследование состояния МЦР конъюнктивы путём проведения БМСБК у всех входящих в программу исследования женщин. Систематизация полученной информации и статистическая обработка данных проведена лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

1.1 Микроциркуляторное русло: краткая анатомо-физиологическая характеристика, влияние лекарственной терапии на состояние микроциркуляции

Микроциркуляция в организме человека выполняет две важнейшие функции, без которых не возможна жизнь – обменную и транспортную. Система микрогемодиализации и лимфотическая система имеют особенности строения, но при этом объединены в одну систему, выполняющую единые функции. МЦ представляет собой фундаментальный процесс, конечной целью которого является функционирование сердечно-сосудистой системы, обеспечивающей органы и ткани адекватным газообменом и играющей главную роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма. Адекватный поток крови является главным условием физиологического состояния каждой отдельной клетки, функционирования ткани и в целом отдельного органа в соответствии с физиологическими потребностями организма. Строение МЦР в различных органах имеет свои особенности и зависит от тканевого строения и функционального предназначения органа, но в целом, оно подчинено единым закономерностям, где выделяют: приносящее звено;отводящее звено;капиллярный сегмент [4, 60, 131, 177, 209, 213, 247].

К системе МЦ относят совокупность кровеносных сосудов диаметром 150-200 мкм и менее. Составляющими элементами МЦР являются артериолы с просветом до 30 мкм, прекапиллярные артериолы диаметром до 15 мкм, артерио-венулярные анастомозы (20-40 мкм), капилляры (2-18 мкм) и мелкие вены диаметром свыше 50 мкм [4, 60, 131, 177, 209, 213, 247].

Артериолы и прекапиллярные артериолы относят к приносящему звену МЦР. Основным свойством артериол является способность к изменению просвета сосуда за счет сокращения гладкомышечных волокон. Артериолы оказывают

наибольшее сопротивление кровотоку и относятся по современной номенклатуре к сосудам резистентного типа. В устье прекапиллярных артериол находятся скопления гладкомышечных клеток, составляющие прекапиллярные сфинктеры, выполняющие роль регулятора притока крови в капилляры [4, 60, 131, 177, 209, 213, 247].

Капилляры являются важнейшими сосудами МЦР, осуществляя обмен веществ между кровью и тканями. Стенка капилляра состоит из эндотелиального и базального слоев. Перicyты, располагаясь снаружи, регулируют просвет капилляров, имеющих различную длину. От функционально строения капилляров зависит транскапиллярный обмен, который является конечной стадией функционирования МЦ [4, 60, 131, 177, 209, 213, 247].

Венулы являются отводящими сосудами в системе МЦ. Образование венул происходит от слияния нескольких посткапилляров. Большая часть венул сопровождается артериолой, а их диаметр превышает просвет артериол в 2 – 3 раза. Венулы относятся к сосудам многослойного типа, с функцией депонирования крови при определённых условиях. Артериовенулярные шунты являются важным компонентом МЦР осуществляя регуляцию капиллярного кровотока. Обеспечивают рациональное распределение кровотока между органами, тканями и внутри них, поддерживают уровень регионального и системного давления крови [4, 60, 131, 177, 209, 213, 247].

Начальными или ранними признакам нарушения состояния МЦ являются сосудистые изменения в различных сегментах МЦР. Таким образом, к ранним признакам относят: сужение артериол; застойные явления в венулах, приводящие к их расширению и значительной извитости; снижение интенсивности кровотока в капиллярах. Для поздних стадий нарушения состояния МЦР характерны внутрисосудистые и периваскулярные изменения. Поздняя стадия МЦР нарушений характеризуется распространенной внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, что неизбежно влечет за собой остановку кровотока в капиллярах. Заключительной стадией микроциркуляторных расстройств является стаз, то есть полная блокада кровотока и разное нарушение барьерной функции стенки микрососуда, что

приводит к отеку тканей околосоудистой зоны и нередко сопровождается диапедезными кровоизлияниями [4, 40, 50, 59, 60, 83, 99, 131, 153, 209, 213, 247, 294].

Артериовенулярные шунты в условиях нарушения состояния МЦР являются наиболее устойчивым звеном, поскольку даже в случае стаза кровотока в капиллярах сохраняют кровоток [4, 60, 83, 131]. Нарушения МЦ являются основой для развития большого числа заболеваний, в других заболеваниях развиваются вторично, предопределяя неблагоприятный исход и включаются как важное звено патогенеза в ряд типичных патологических процессов. Изменения состояния МЦР изучены при многих видах соматической патологии [59, 60, 83, 94, 99, 131].

Интерес к поиску информационного «окна» в систему МЦР определил развитие биомикроскопии как объективного метода оценки состояния МЦ. Поверхностное расположение сосудов на белом фоне конъюнктивы, отчетливое изображение кровотока в сосудах приносящего и отводящего сегментов МЦР и наглядное изображение внутрисосудистой агрегации эритроцитов, позволяет не прибегая к использованию сложной технической устройств, получить значимое представление о состоянии МЦ при различных патологических состояниях [4, 40, 50, 128, 131].

БМСБК относится методу, выполняемому в отраженном свете. Таким образом происходит изображение тех сосудов, по которым движется кровь, поэтому все морфологические параметры сосудов оцениваются косвенно по ширине и контурам движущихся по сосудам эритроцитов. Достоинством является то, что конъюнктивa является единственным участком, где просматриваются и максимально представлены все структуры МЦР человека, не связанного со специфическими функциями отдельного органа [4, 40, 128, 131, 147, 153, 177, 209].

Важно отметить, что между состоянием МЦ в сосудах конъюнктивы и данными биопсии и аутопсии тканей и органов, существует четко выраженный параллелизм [128, 152, 180, 196, 213].

Автоматическая оценка гемодинамики в конъюнктивальной сети МЦР признана наиболее доступным прямым способом количественной оценки

микрососудов и их гемодинамических свойств. При использовании данного метода установлена повторяемость и достоверность гемодинамических изменений, не зависящих от дневного времени [40, 131, 177, 247].

Скорость кровотока при проведении БМСБК имела прямую связь с диаметром сосуда. Сделан вывод о возможности использования данных автоматической оценки состояния МЦ конъюнктивы для оценки состояния микроциркуляции других тканей [99, 180, 209, 213, 294].

Показатели БМСБК коррелируют с оценкой состояния сердечно-сосудистой системы, риска сердечно-сосудистых осложнений и вероятностью реализации тромбогенного риска [59, 60, 83, 131, 144, 152, 180, 209, 213]. Важное значение имеют результаты исследования влияния таких неблагоприятных факторов как курение и венозный застой на состояние МЦ. Отмечено значимое уменьшение диаметра артериол ($p < 0,001$) и числа функционирующих капилляров при курении более одного года и возвращение данных показателей к нормативным у некурящих при отказе от курения в течении одного года. В условиях венозного застоя отмечено значимое ограничение капиллярной сети [59, 132, 180].

Проведены исследования состояния МЦ сосудов бульбарной конъюнктивы у лиц пожилого возраста с признаками синильной слабости. При исследовании показателей МЦ при ревматоидных заболеваниях выявлено расширение и извитость посткапилляров и венул с образованием микроаневризм и звездчатых венул, закрытие тромботическими массами просвета капилляров, посткапилляров и венул. Для внутрисосудистых изменений были характерны эритроцитарные агрегаты, микротромбоваскулит, снижение капиллярного кровотока. При признаках воспалительного процесса выявлялись периваскулярные кровоизлияния, десквамация эндотелиальных клеток, тромбоз с последующим развитием склероза. Изменения МЦ изучены у пациентов с развитием эссенциальной гипертензии. При начальных стадиях артериальной гипертензии выявлено сужение просвета артериол и увеличение просвета венул [59, 83, 128, 131, 145, 213].

В терминальной стадии артериальной гипертензии выявляется замедление

кровотока, агрегаты эритроцитов, явления стаза и склероза [59, 83, 128, 131, 145, 213].

При сахарном диабете происходит сужение артериол, расширение венул с уменьшением артериовенулярного коэффициента. В капиллярной сети пациентов с сахарным диабетом обнаруживаются геморрагии наряду с зонами ишемии, микроаневризмы капилляров и венул, агрегация форменных элементов крови [83, 128].

Особенностями состояния МЦ служит их динамический характер в ответ на различные воздействия. Благодаря многообразию регуляторных влияний МЦ первой вовлекается в патогенетический процесс и первой отвечает на медикаментозную терапию и отражает любые сдвиги в саногенетическом направлении. Влияние различных видов гипотензивной терапии на МЦ изучено при исследовании пациентов с эссенциальной гипертензией [59, 128, 131, 213].

Результаты проведенного исследования позволили обеспечить более объективные подходы к анализу фармакокинетики гипотензивных препаратов. БМСБК использовалась для оценки влияния корректоров мозгового кровообращения на МЦ при ишемическом инсульте, влияния даларгина на МЦ при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, влияния микронизированного флавоноида диосмина на МЦ и регионарное кровообращение при хронической венозной недостаточности нижних конечностей, влияния ангиопротектора этамзилата натрия на МЦ и сосудистую проницаемость при геморрагической лихорадке с почечным синдромом [59, 60, 131, 153].

Изучение МЦ при беременности представляет огромный интерес с точки зрения изучения МЦ в условиях изменения реологии крови, изменения периферического сопротивления кровотоку, роста активности прокоагулянтов, снижения фибринолиза, увеличения ОЦК [40, 50].

Таким образом, БМСБК является современным методом исследования МЦ и может быть высокоинформативен в акушерско-гинекологической клинике.

Поиск и внедрение в клиническую практику информативного, недорогого, безопасного и воспроизводимого метода исследования МЦ составляет одну из

существенных проблем [4, 40, 50, 59, 99, 131, 177, 294].

1.2 Неблагоприятный исход беременности, ассоциированный с высоким тромботическим риском

Самопроизвольное прерывание беременности в различные её сроки по сути является проявлением нарушенных условий для благоприятного развития плодного яйца, эмбриона, плода [2, 8, 20, 22, 25, 29, 86, 88, 194, 255, 267].

По этиологии различают первичную и вторичную ПН. Формированию первичной ПН способствуют ряд эндогенных факторов, таких как генетическая предрасположенность, инфекции, эндокринные факторы, нарушение кровоснабжения плодного яйца различного генеза, приводящих к изменению условий плацентации, ангиогенеза, васкуляризации и дифференцировки ворсин хориона [3, 69, 90, 140, 244].

Самопроизвольный аборт является одним из наиболее часто встречающихся видов акушерской патологии с частотой от 15 до 20% от числа всех желанных беременностей. Необходимо принимать во внимание, что количество таких беременностей может быть большим, так как они не подлежат учету в связи с тем, что протекают с клиникой очень ранних и субклинических выкидышей [3, 75].

Самопроизвольное прерывание беременности раннего срока многими исследователями признается инструментом естественного отбора, поскольку частота хромосомных аномалий при исследовании абортов составляет от 60 до 80% [143, 214, 292].

Привычный выкидыш (периодическая потеря беременности) – самопроизвольное прерывание беременности два и более раза подряд в структуре невынашивания беременности составляет от 5 до 20%. Привычное невынашивание беременности является её полиэтиологичным осложнением [179]. Среди разнообразия этиологических факторов всё большее внимание исследователей привлекает ассоциация периодической потери беременности со степенью тромбогенного риска, обусловленного генетическими и приобретёнными формами тромбофилии [3, 8, 32, 42, 48, 75, 87, 97, 122, 174, 179, 223, 229, 242, 276, 283, 287,

288, 291].

Результаты исследования генетических маркеров тромбофилии у 238 беременных в первом триместре беременности с образованием ретрохориальной гематомы подтвердили наличие генетических маркеров, какими явились: F7 (G10976A); FGB (G-455A). Установлена связь полиморфизма фактора V (фактор V Лейден-G1961A), протромбина G20210A, MTHFR (677T) и PAI-I (4G/5G) с периодическим прерыванием беременности у боснийских женщин [278]. Исследование «случай-контроль» в популяции иранских женщин подтвердило важность оценки полиморфизмов генов при привычной потере беременности в отношении: MTHFR (677C/T, 1298A/C); PAI-I (675I/D, 4G/5G), V Leiden (A5279G); FXIII (Val 34 Leu). Подтверждено влияние мутации фактора V Leiden на потерю беременности в исследовании популяции аргентинской когорты [227, 270].

Скрининг наследственной тромбофилии, проведенный при рутинном обследовании женщин в Пакистане с привычной потерей беременности установил сильную связь между наследственной тромбофилией и более трех случаев потери беременности (ОШ 7,3, доверительный интервал 1,60-33,85) в сравнении с женщинами, имеющих потерю беременности менее трех раз ($p=0,002$). Установлена высокая связь при привычной потере беременности у женщин с гомозиготным дефицитом антитромбина-III (АТ-III), вызванного мутацией с391C>T [162].

Влияние состояния свертывающей системы крови на периодическую потерю беременности раннего срока подтверждают результаты исследования о роли функции тромбоцитов. Доказана связь снижения агрегационной способности тромбоцитов в ответ на аденозинтрифосфат ($p=0,0012$) и пептид, активирующий рецептор тромбина ($p=0,0033$) при необъяснимых выкидышах в анамнезе в сравнении с успешной беременностью [8, 263].

Значение синдрома антифосфолипидных антител (приобретённая тромбофилия) подчёркивают при неблагоприятном исходе беременности в анамнезе, и в частности, при привычном выкидыше результаты многочисленных исследований [1, 7, 166, 200, 231, 236, 253, 266, 270, 273, 288].

Данные рандомизированного, контролируемого исследования при повторяющемся выкидыше в сроках до 20 недель беременности подтвердили значимый результат благоприятных исходов при учете тестирования женщин на антифосфолипидные антитела с последующим проведением патогенетической терапии ($p=0,002$) [165, 230, 243].

Результаты исследований связи врожденной и приобретенной тромбофилии на привычное невынашивание беременности подтверждают влияние развития тромботической микроангиопатии в одном из ведущих патогенетических механизмах развития ПН. Выделяют три ведущих патогенетических механизма в развитии ПН. Плацентарно-мембранозный механизм приводит к снижению способности синциокапиллярной мембраны к транспорту метаболитов. Клеточно-паринхиматозный обуславливает нарушение клеточной активности трофобласта. Гемодинамический механизм способствует нарушениям питания плацентарного ложа, а в последующем плодово-плацентарного бассейна кровообращения. Развитие тромботической микроангиопатии при врожденных и приобретённых тромбофилиях способно как прямо, так и косвенно влиять на развитие ПН, а также изменять условия существования беременности в организме матери, приводит к развитию жизнеугрожающих состояний для матери и плода [6, 31, 42, 44, 58, 73, 75, 87, 97, 122, 166, 187, 218, 224, 231, 232, 239, 257, 266, 282].

В настоящее время имеются данные о связи поздних гестационных осложнений с неблагоприятным влиянием тромбофилии на процессы инвазии и дифференцировки трофобласта. Плацента во время беременности является важнейшим провизорным органом с многообразными функциями, способствующими благоприятному развитию плода. Благоприятный исход беременности обеспечивается физиологическими механизмами взаимодействия организма матери и плода, где связующим звеном является плацента. Нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков неизбежно приведут к развитию гестационных осложнений и перинатальным потерям. ПН является основой для развития гипоксии, задержки роста, антенатальной гибели и травм плода в родах [10, 17, 18, 23, 38, 41, 46, 57, 66, 77, 136, 139, 143, 172, 197, 199, 210,

224, 232, 248, 250, 251, 258-260].

Согласно данным многочисленных исследований тромбофилии манифестируют в виде типичных гестационных осложнений: антенатальная гибель плода после 20 недель; тяжёлая ПЭ; преждевременная отслойка плаценты; ЗРП [216, 233, 256, 268]. Ощепризнано, что беременность является фактором тромбогенного риска, способного реализоваться при определенных обстоятельствах в любые сроки беременности. Таким образом, развитие тромботической ситуации в период беременности может служить своеобразным тестом на скрытую тромбофилию, при которой беременность способствует фенотипическому проявлению генетического дефекта [91, 95, 100, 142, 150, 151, 160, 206, 251, 257, 273, 282]. Способность к клиническому проявлению тромбофилии при беременности связана со следующими факторами: повышением коагуляционного потенциала крови; подавлением фибринолиза; снижением содержания и активности естественных антикоагулянтов, повышением функциональной активности тромбоцитов. Перечисленные изменения защищают женщину в родах, но в случае скрытого дефекта в регуляции системы гемостаза способны привести к развитию микро – и макротромбозов. Фатальное значение при склонности к тромбозам имеют при беременности: низкое сосудистое сопротивление в сосудах плаценты; медленный, постоянный кровоток в сосудах плацентарного ложа; высокий уровень прокоагулянтов и фибриногена [2, 23, 42-44, 46, 166, 178, 219, 231, 239, 248, 250, 261, 281].

ЗРП затрагивает 5-10% беременностей, являясь второй по частоте причиной перинатальной смертности. К факторам наибольшей значимости для развития ЗРП относят: гипертензию во время беременности; хроническую эндотелиальную дисфункцию; эндокринопатии; системные заболевания; пороки сердца; острые инфекции в период беременности [3, 69, 211].

Результаты отечественных и зарубежных исследований отмечают важную роль в развитии ЗРП генетических факторов, влияющих на состояние эндотелия, врождённых и приобретённых тромбофилий. В результате проведённых исследований ЗРП классифицируются как ранняя (до 32 недель) и поздняя (после

32 недель). Ранняя связана с существенными изменениями имплантации плаценты и условиями выраженной гипоксии, что сопряжено с высокой степенью нагрузки на сердечно-сосудистую систему плода, приводя к высокой перинатальной заболеваемости и смертности. Поздняя связана с меньшими изменениями в плаценте, приводит к меньшей гипоксии плода, требует меньшей адаптации его сердечно-сосудистой системы, приводя к меньшей перинатальной заболеваемости и смертности. Отмечается важная роль диагностики генетических и приобретённых форм тромбофилии для профилактики с использованием антикоагулянтной терапии ранних форм ЗРП [23, 30, 38, 95, 121, 136, 150, 151, 193, 201, 206, 210, 220, 228, 275, 277].

Результатами многочисленных исследований подтверждена связь между генетическими полиморфизмами в развитии ЗРП: V Leiden 1691G/A; протромбина FII 20210G/A; проконвертина FVII 10976 G/A; фибриногена FGB; ингибитора активатора плазминогена PAI-I 4G/5G; MTHFR 677 C/T [2, 6, 11, 21, 31, 32, 44, 87, 90, 111, 119, 123, 125, 147, 150, 151].

Исследование, проведенное у 151 беременной в период постановки диагноза ПН с ЗРП, ПН в связи с развитием ПЭ, госпитализированных в Бухарестскую больницу скорой помощи за период с 2010 по 2014 год подтвердило статистически значимый риск ($p < 0,05$) для мутации протромбина G20210A [228]. При изучении роли наследственной тромбофилии в ЗРП в популяции центральной России у беременных в третьем триместре установлена статистически значимая связь с полиморфизмом V Лейден и протромбина [95, 136, 150, 151, 215].

Установлена достоверная связь между гибелью плода и комбинацией мутацией генов: метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677 C/T; ингибитора активатора плазминогена PAI-I 4G/5G. Очевидно, что многие виды тромбофилии, а также комбинации мутаций генов, отнесенные к новым видам тромбофилий влияют на частоту акушерских осложнений [161, 176, 206, 228, 239, 274, 279, 280, 281].

В настоящее время активно исследуется вопрос о влиянии плодовой тромбофилии, сочетания плодовой и материнской тромбофилии на развитие ПН в

связи с нарушением плацентарного кровотока в результате микротромбообразования. В условиях материнской тромбофилии при сочетании с плодовой тромбофилией происходит нарушение баланса основных механизмов, способствующих поддержанию жидкого состояния крови: прокоагулянтов; антикоагулянтных механизмов; эффектов системы фибринолиза.

Изменения в системе гемостаза, связанные с развитием гиперкоагуляционного синдрома и тем более тромботической микроангиопатии, приводят к нарушению процессов пролиферации трофобласта, влияют на механизм имплантации, плацентации и в дальнейшем роста плода в период гестации. Гипоксическое повреждение сосудистого бассейна плацентарного ложа приводит к развитию эндотелиальной дисфункции области плацентарного ложа и далее во второй половине беременности к развитию системной эндотелиальной дисфункции, активации провоспалительного ответа, что является условием развития акушерских осложнений соответственно первой и второй половины беременности. Реализация тромботической ситуации области плацентарного ложа может происходить во всех её зонах, приводя к снижению функциональной площади её поверхности [8, 11, 18, 23, 25, 46, 58, 100, 140-142, 232, 250, 258, 274].

Связь условий микроциркуляции, реологии крови, уровня ангиогенных факторов (фактора роста плаценты (Placental Growth Factor – PIGF) и растворимой fms – подобной тирозинкиназы – sFit-1), прокоагулянтов с развитием ПН, установлена при исследовании беременных с тромбофилией в первом триместре гестации [20, 28, 57, 66, 77, 91, 95, 107, 124, 126, 129, 142, 150, 163, 172, 195, 210, 259].

Особый интерес представляют результаты проведенных исследований относительно формирования ранней и поздней ПЭ в сочетании с ЗРП [10, 17, 211, 275]. Сделан вывод о том, что нарушение условий нормального кровотока в первом триместре беременности приводит к нарушению формирования ветвистого хориона и соответственно к развитию ранней ПЭ, а плацентарные нарушения при поздней ПЭ являются результатом влияния материнского фактора, в частности нарушений материнского кровотока [81, 85, 91, 100, 172, 210, 251, 259, 264].

Изучение морфологических изменений в плаценте при тромбофилиях способствует объяснению основ развития неблагоприятного исхода беременности [105]. В исследовании случай – контроль с участием 205 пациенток, у которых произошла антенатальная гибель плода после 22-й недели беременности, сосудистые изменения в плаценте были установлены лишь у 28% пациенток без тромбофилии и обнаружены в 100% случаев у женщин с тромбофилией [136].

Наследственная тромбофилия по результатам проведенных морфологических исследований плацент приводит к развитию хронической ПН, связанной с задержкой созревания ветвистого хориона, усугубляется влиянием изменений реологии крови и её коагуляционного потенциала во второй половине беременности. Длительность воздействия начиная от момента имплантации, плацентации и как следствие гипоксического воздействия приводит к развитию эндотелиопатии. Все эти процессы являются основой для нарушения перфузии хориона [105]. Тромбирование сосудов плацентарного ложа, проходя стадии от предтромботической с развитием тромботической микроангиопатии и вплоть до полного блока микроциркуляции приводит к развитию жизнеугрожающих ситуаций матери и плода, таких как: внутриутробная гибель плода в любом сроке беременности; ЗРП вплоть до его антенатальной смерти; преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП); полиорганной недостаточности матери [18, 136, 138, 139, 142, 206, 232, 257, 258, 266, 282].

Избыточная генерация тромбина, тромботические повреждения плаценты при тромбофилии и антифосфолипидном синдроме (АФС) приводят к развитию ПЭ и синдрома потери плода [1, 7, 121, 136, 166, 201, 207, 228, 231, 286]. При нарушении гемостаза во время беременности, связанного с увеличением генерации тромбина, с целью профилактики плацентарных нарушений, ассоциированных с развитием микро – и макротромбоза используют плазмаферез, как универсальный метод восстановления реологических свойств крови и периферического кровотока [104,152]. Исследуется возможность прямого влияния на генерацию тромбина с целью профилактики тромбоза [26, 61, 115]. Исследование случай – контроль популяции суданских женщин выявило значимые различия при осложнении

беременности ПЭ в сравнении с её неосложнённым течением ($p < 0,001$) при носительстве мутации V Лейден [203]. Данные метаанализа свидетельствуют о высокой частоте потери плода у беременных с ПЭ при мутации V Лейден (32%), мутации протромбина (13%) гипергомоцистеинемии (27%), комбинированных форм тромбофилии (25%). Важность тестирования на тромбофилии демонстрируют данные согласно которым развитие ПЭ при тромбофилии относительно женщин с ПЭ без тромбофилии увеличивает риск ранней ПЭ в 4 раза ($p < 0,001$), ПОНРП в 2,4 раза ($p < 0,01$), острой почечной недостаточности в 3,5 раза ($p < 0,001$), ЗРП в 2 раза ($p < 0,001$), родоразрешения до 28 недель в 3 раза, показателя перинатальной смертности в 6 раз [136].

Среди женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциирующимся с тромбогенным риском, тромбофилия установлена у беременных: с синдромом потери плода в 75%; с ПОНРП у 80%; с венозной тромбэмболией в 100%; с антенатальной гибелью плода у 75%; с повторной ПЭ у 96,4%; с ПЭ во время беременности у 70% женщин. Более чем 10 летний опыт работы акушерской школы А.Д. Макацария (2017) свидетельствует о наличии этиопатогенетической связи между тромбофилией и акушерскими осложнениями и высокой эффективности антикоагулянтной профилактики при условии её раннего начала – с преконцепционного периода [136].

1.3 Тромбофилия и факторы тромбогенного риска, предшествующие и сопутствующие плацента-ассоциируемым нарушениям течения беременности

В акушерской практике не вызывает сомнения связь тромбофилии с неудачами репродукции и синдромом потери плода в любом сроке гестации. Актуальность проблемы, её несомненная значимость в объяснении неблагоприятного исхода беременности привела к необоснованной и опасной полипрагмозии [221].

Поскольку тромбофилия закономерно ассоциируется с тромбозами в сосудах различного диаметра и различной локализации, важным является не только

понимание термина «тромбофилия», но и таких понятий как «тромбогенный риск», «гиперкоагуляционное состояние/синдром», «состояние тромботической готовности». Понимание перечисленных терминов закономерно формирует корректный подход к тромбопрофилактике [12, 43, 44, 78-80, 156, 184, 204, 212, 240, 269, 272].

В соответствии с определением проф. З.С. Баркагана [15] «система гемостаза обеспечивает развитие двух взаимнопротивоположных состояний: сохранение «жидкого» состояния крови, с целью обеспечения адекватного кровотока; быстрого тромбирования сосуда при повреждении». Необходимо уточнить, что такие понятия, как «тромбофилия» и «фактор тромбогенного риска» не являются идентичными. Факторы тромбогенного риска могут быть постоянными и временными. Так фактор генетических мутаций является постоянным на протяжении всей жизни женщины. К временным факторам тромбогенного риска возможно отнести состояние беременности, так как её основные механизмы способны привести к тромбозу: увеличение уровня гормонов; повышение уровня и активности прокоагулянтов; снижение активности системы фибринолиза и др. Сами по себе ни генетические мутации, ни беременность, не означают развития состояния тромботической готовности с закономерным исходом в тромбоз, но сочетание различных факторов, таких как генетические мутации, беременность и других, способны привести к тромбозу, тромбозэмболии, ишемии хорошо кровоснабжаемых органов [13, 15, 31, 46, 62, 78, 166, 212, 231, 249, 269, 289, 293].

Согласно проведенным исследованиям А.П. Момот и И.А. Тараненко «наибольшая доказательная база относительно вероятности реализации тромботической ситуации получена у носителей мутации V Лейден. Вероятность возникновения тромбоза (пенетрантность) за весь период жизни среди носителей наиболее частой мутации фактора V Лейден составляет не более 10%. Следовательно, женщины с тромбофилией, обусловленной данной мутацией не менее чем в 90% случаев за период всей жизни имеют лишь постоянный врожденный фактор тромбогенного риска. Пенетрантность фенотипа тромбоза увеличивается у гомозиготных носителей мутации V Лейден, при многочисленных

генетических дефектах (сочетание с мутацией протромбина, дефицита АТ-III, протеин С (PrC) и др.). Этот показатель зависит от клинических факторов таких как беременность, сопутствующая патология, медикаментозная терапия и др. Огромное значение имеет длительность воздействия на организм фактора риска (беременность и предшествующая ей гормональная терапия). Неоценимое значение имеет фактор управляемости с использованием пациентом препаратов, способных повлиять на состояние тромботической готовности» [11, 82, 87, 111, 125, 127, 168, 171, 174, 176, 203, 205-208, 229, 261, 276, 278].

Неуправляемыми факторами риска являются: возраст, при котором чем старше возраст, тем выше риск; семейный анамнез тромбозов; личные данные о развитии тромботической ситуации в анамнезе; носительство тромбогенных мутаций и их полиморфизм и др. К временным и относительно управляемым факторам тромбогенного риска относят: факторы, связанные с образом жизни (курение, гиподинамия и др.); индивидуальные особенности (беременность, необходимость использования гормональных препаратов и др.); факторы, обусловленные болезнью (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая венозная недостаточность и др.); ятрогенные. Повлиять на пожизненные факторы риска не представляется возможным, но профилактическое использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ), применение фолатов или фолатно-витаминного комплекса при избыточном содержании в крови гомоцистеина (более 15 мкмоль/л) и антикоагулянтная терапия способны снизить вероятность клинической реализации тромбоза [15, 57, 78-80, 98, 148, 164, 202, 212, 219, 252, 253, 269, 271, 272, 280].

С практической точки зрения наиболее важным в профилактике тромбоза (макротромбоз) и нарушений течения беременности (микротромбообразование в системе МЦ) является понимание и диагностика стадий тромботической готовности. С клинической точки зрения состояние тромботической готовности является оправданным и объединяет в себе следующие диагностические маркеры: выявленную при лабораторном исследовании гиперкоагуляцию; высокий уровень маркеров внутрисосудистого свёртывания крови; клинические проявления

предтромбоза. К клиническим проявлениям предтромбоза относят: увеличение вязкости крови; депонирование крови в венозном сегменте с замедлением венозного кровотока в различных его сегментах; преходящие признаки органной дисфункции; тромбирование иглы при пункции вены. К признакам органной дисфункции в акушерской клинике необходимо отнести: нарушение фетоплацентарного кровотока (ФПК), ЗРП; нарушение созревания и частичную отслойку плаценты [15, 80, 102, 103, 108, 110, 118, 119, 176, 212, 219, 238, 254, 272].

Развитие состояния готовности к тромбозу формируется при сочетании многих временных, временных и постоянных факторов тромбогенного риска, непосредственно предшествует тромбозу, в некоторых случаях готовность к тромбозу присутствует постоянно при неэффективности антикоагулянтной терапии. Генетическая детерминированность не должна ассоциироваться с обязательной реализацией тромбоза в процессе жизни женщины, как и во время беременности [6, 12, 78, 82, 156, 168, 184, 190, 204, 205, 240].

По мнению А.П. Момот и И.А. Тараненко «особую ценность имеют результаты научных исследований по поиску маркеров тромбинемии, маркеров тромбогенной опасности и соответственно тромботической готовности. В качестве маркеров тромботической опасности (тромботической готовности) предлагают использовать определение в клиничко-диагностических лабораториях таких показателей как: повышение уровня маркеров тромбинемии и активности тромбоцитов; уровень гомоцистеина при гипергомоцистеинемии; лабораторные проявления эндотелиопатии; полиглобулинемию; повышение уровня С-реактивного белка как интегрального маркера воспалительной реакции, связанной с реакцией системы гемостаза» [80].

Как отмечают С.И. Сафиуллина и соавт. [101] «у беременных с установленной тромбофилией большое внимание привлекает проблема тромботической готовности, связанная с развитием тромбинемии. Исследована возможностей использования теста калиброванной тромбографии (тест генерации тромбина), позволяющего с высокой точностью измерять динамику как образования, так и инактивации тромбина – ключевого фактора свёртывания крови,

ключевого признака формирования тромботической стадии, а значит и ключевого диагностического теста. Этот тест реагирует на любые стимулы к активации свёртывания крови и, в связи с этим носит интегральный характер».

Наряду с оценкой факторов тромбогенного риска, внедрение в клиническую практику технологий распознавания тромботической готовности, предтромботической стадии на основе прямой либо косвенной оценки генерации тромбина, позволит получить объективные предпосылки для назначения и проведения медикаментозной тромбопрофилактики [31, 57, 80, 84, 101, 148, 176, 212, 240, 254, 269, 272].

С точки зрения А.П. Момот «важно диагностировать состояние тромботической готовности у носителей постоянных факторов риска (пациентов с тромбофилией) на основании выявления тромбинемии, так как тромбинемия при определенных условиях реализуется в тромбоз. Беременность являясь фактором тромбогенного риска способствует созданию этих условий, какими являются: депрессия антикоагулянтов и фибринолиза; нарушение венозного оттока; стаз крови в различных сегментах сосудистого русла; повреждение эндотелия сосудов. Все эти факторы предопределяют близкий и далеко не всегда клинически выявляемый тромбоз» [79].

Примером подобного подхода к тромбопрофилактике являются результаты оригинального исследования, проведенного в 2010-2012 году в Алтайском филиале ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, посвящённого коррекции ряда факторов неудач при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) [80]. Установлено, что сочетание высокой тромбогенности крови (результат использования высоких доз эстрагенов) и депрессии фибринолиза в совокупности уменьшали вероятность наступления беременности в 12,1 раза. Использование метода стимуляции фибринолиза – перемежающей пневматической компрессии сосудов верхних конечностей и гепаринопрофилактики, позволило увеличить вероятность наступления беременности у пациенток проблемной группы в 6,5 раза [80].

Решение проблемы профилактики нарушений течения беременности у

носителей постоянных и приобретённых факторов тромбогенного риска представляет более сложную проблему в связи с длительностью периода беременности и возможностью реализации тромбоза в любые её сроки. Дорогостоящие тест-системы и оборудование для лабораторной диагностики, противоречивый характер и интерпретация полученных результатов с учетом специфической адаптации системы гемостаза к беременности, сложности выбора сроков проведения лабораторных исследований способны привести к неудачам исхода беременности [35, 84, 97, 118, 121, 156, 184, 212, 244, 254, 269].

БМСБК являясь методом неинвазивным, легко воспроизводимым с любым временным интервалом, мало затратным с экономической точки зрения позволяет исследовать микроциркуляторное русло беременной, оценить происходящие изменения для проведения своевременной коррекции опасных с точки зрения развития тромботической ситуации изменений МЦ.

1.4 Использование низкомолекулярных гепаринов у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе

Основное отличие механизма действия НМГ в отличие от нефракционированного гепарина на систему гемостаза состоит в том, что НМГ обладает в основном анти-Ха активностью т.е. антитромбиновой. Нефракционированный гепарин не способен ингибировать Ха, связанный с тромбоцитами, в отличие от НМГ. Несомненным достоинством НМГ является способность активации фибринолиза путём освобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена – (t-PA), кроме того, он гораздо реже вызывает гепариновую иммунную тромбоцитопению. Только 30% активности НМГ осуществляется через А-III, но 70% через ингибитор пути тканевого фактора (TFPI). Противотромботический эффект НМГ также связан с другими факторами, такими как высвобождение из эндотелия антиагрегантов (простациклина и др.). Этим объясняется, почему у пациентов сохраняется «антитромботический» эффект после подкожного введения профилактической дозы НМГ (фраксипарина 0,3 мл) в течение 24 часов, несмотря на то, что уже через 12 часов от инъекции анти-Ха -

активности не обнаруживается [5, 15, 19, 54, 56, 63, 76, 130, 159, 202, 212, 238, 269, 272].

Применение НМГ приводит к гораздо менее выраженному освобождению фактора фон Виллебранда повреждённым эндотелием. Через рецепцию с тромбоцитами фактор фон Виллебранда активирует адгезию и агрегацию тромбоцитов. Кроме того, фактор фон Виллебранда связывает фактор III, способствуя усилению образования Ха и тромбина по внешнему пути свертывания. Таким образом, НМГ влияют на все компоненты механизма гемостаза: эндотелий, тромбоциты, факторы коагуляции, систему фибринолиза [16, 37, 53, 89, 159, 163, 182, 189, 198, 199, 202, 219, 238, 244, 249, 252, 254].

В настоящее время не только активно изучается роль тромбофилии в неблагоприятном исходе беременности, но и возможности патогенетической профилактики связанных с ней осложнений. В качестве таких препаратов используются НМГ и/или ацетилсалициловая кислота [9, 14, 16, 41, 42, 49, 51, 55, 65, 92, 96, 103, 112, 114, 116, 120, 146, 155, 167, 200, 220, 237, 270, 284].

Результаты ретроспективного исследования, проведённого A. Rottenstreich et al. (2017) демонстрируют высокую эффективность использования на протяжении всего периода беременности НМГ у женщин при привычном невынашивании беременности, в том числе с антифосфолипидным синдромом (АФС), за период с 2007 по 2016 год [255]. Показатели рождаемости составили 87,2% среди тех, кто продолжал в период беременности получать эноксапарин (40 мг) против 38,8% среди тех, кто прекратил при тромбофилии и АФС его использование ($p < 0,0001$). В данном исследовании при АФС в восьми из девяти случаев при использовании НМГ произошло благоприятное завершение беременности. Использование эноксапарина в Израильской клинике Тель-а-Шомер у 490 беременных с привычным выкидышем оказалось значимым в случае диагностики тромбофилии и максимально выражено в случае более 4 прерываний беременности раннего срока в анамнезе. За период исследования с 2004 по 2010 год отмечено, что при отсутствии диагностики тромбофилии при использовании эноксапарина с ранних сроков беременности увеличилась частота живорождений у женщин при

привычном выкидыше [273].

Рандомизированное контролируемое исследование влияния НМГ на беременных с тремя и более выкидышами в анамнезе подтвердило значимый эффект живорождений ($p < 0,001$). Отмечено, что раннее использование НМГ увеличивает шансы вынашивания беременности более 20 недель ($p < 0,001$) [243].

Метаанализ, проведённый с использованием 19 исследований с участием 2391 пациента с тромбофилией и без неё, или с АФС у 543 женщин в полной мере подтверждает патогенетический эффект проведения антикоагулянтной терапии в ранние сроки беременности у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе. Использование НМГ при тромбофилии имело лучший эффект живорождения (61,48%), а при АФС сочетание НМГ и аспирина (75,15%). Профилактическое использование аспирина в этих группах эффекта не имело [167].

Аналогичные результаты получены относительно высокой эффективности сочетания при АФС аспирина и НМГ при привычном выкидыше в анамнезе [49, 154, 167, 181, 190, 194, 241, 243, 255, 267, 279, 283].

Необходимо отметить, что результаты исследования эффективности профилактической терапии НМГ при привычном выкидыше носят противоречивый характер. Результаты проведенного метаанализа L. Skeith et al. (2016) рандомизированных контролируемых исследований использования НМГ у женщин с наследственной тромбофилией и предшествующей поздней (≥ 10 недель) и ранней (≤ 10 недель) потерей беременности не установили значимого эффекта от НМГ в предотвращении повторного прерывания беременности (относительный риск 0,81; 95% доверительный интервал, 0,55-1,11; $p=0,28$) [157].

Обзорный анализ результатов исследований профилактического использования НМГ при невынашивании беременности раннего срока не поддерживает мнение об эффективности НМГ в профилактике рецидива при материнской тромбофилии, но поддерживает мнение о важности тромбопрофилактики у этой категории беременных [156, 157, 200, 240, 242, 244, 246].

Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с недостаточно тщательным отбором женщин в группы исследования, где на неблагоприятный результат даже в случае генетической тромбофилии могут влиять другие факторы [191, 235, 285]. Так при использовании эноксапарина для профилактики необъяснимого невынашивания беременности в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у женщин без предварительного обследования на тромбофилию эффект терапии отсутствовал [200].

В первом триместре беременности тромбин в области формирующегося плацентарного ложа способствует повышению уровня S-Fit-I (растворимая fms – подобная тиразинкиназа) секретируемого безлейкоцитарным монослоем децидуальных клеток. Этот процесс возможен только в первом триместре беременности. Его блокада возможна при ингибировании тромбина. Это доказывает актуальность снижения уровня тромбина при тромбофилии начиная с возможно более ранних сроков беременности. При отсутствии антикоагулянтной терапии происходило развитие ранней ПЭ ($p < 0,001$), задержки роста плода ($p < 0,001$), инфарктов плаценты ($p < 0,002$) [20, 124, 126, 161, 172, 182, 192, 195, 210, 219, 259, 281].

Результаты пилотного рандомизированного контролируемого исследования R. D'Souza et al. (2014) указывают на то, что благоприятный эффект НМГ при назначении с первого триместра беременности улучшает перинатальные исходы не только за счет антикоагулянтного эффекта, но и за счёт эффекта стимуляции ангиогенеза [167, 186, 190, 195, 236, 241, 243, 270, 284, 293]. Значимое улучшение перинатальных исходов ($p < 0,002$) у женщин с наследственной тромбофилией подтверждают результаты исследования других авторов [9, 41, 49, 51, 64, 68, 133, 154, 166, 186, 195, 219, 239, 252].

Противоречивые данные получены относительно роли профилактического использования НМГ для таких осложнений беременности как ПЭ и ЗРП. Системный обзор и метаанализ S. A. Mastrolia et al. (2016) подтверждает благоприятное влияние использования НМГ, в частности дальтепарина ($p = 0,002$)

на частоту ПЭ и ЗРП [239]. Аналогичные данные относительно пользы НМГ для снижения частоты ПЭ и ЗРП помимо использования аспирина и препаратов кальция демонстрируют протоколы других рандомизированных исследований [182, 193, 220, 222, 285].

Метаанализ данных отдельных пациентов из рандомизированных контролируемых исследований не выявил роли НМГ в профилактике осложнений беременности у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе. Результаты некоторых исследований не установили пользы от добавления НМГ к аспирину у женщин с наследственной тромбофилией, но при этом авторы исследований указывают на необходимость более тщательного отбора пациентов в группы исследования. О важности отбора пациенток для профилактической терапии НМГ в зависимости от типа тромбофилии (фактор V Leiden, и FII G20210) для достижения благоприятного результата указывают другие авторы [156, 157, 200, 201, 242, 244, 246].

Признание важности тромбопрофилактики у беременных высокой степени тромбогенного риска, особенно в сочетании с генетической и приобретённой тромбофилией, сроки и режимы использования НМГ с целью профилактики нарушений течения беременности опубликованы в многочисленных научных работах [9, 12, 14, 16, 42, 51, 53, 103, 114, 120, 158, 166, 175, 181, 202, 212, 237, 245, 249, 253, 266, 269, 273, 289].

При использовании базовой терапии НМГ начиная с фертильного цикла в 96% случаев у пациенток с тромбофилией и неблагоприятным исходом беременности в анамнезе родились живые и здоровые дети. В данном исследовании отмечено, что у пациенток с повторной ПЭ в анамнезе при использовании НМГ с фертильного цикла не было случаев тяжёлой и умеренной ПЭ. При использовании НМГ с периода клинических проявлений ПЭ эффект лечения отсутствовал [136, 163, 186, 195, 222, 243, 284].

Многочисленные исследования посвящены поиску «новых» тромбофилий и доказательству их роли в развитии осложнений беременности. Наиболее важное значение придаётся мутациям: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR);

активатора ингибитора плазминогена (РАI-1); полиморфизму ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Результаты проведённых исследований расценивают мутации гена РАI-1 в качестве маркера ПН, гипоксии и ЗРП [274].

В Европе, как и в других странах мира выявлена высокая частота аллеля 4G (РАI-1), имеющая связь с плацента-ассоциированными нарушениями беременностями. «Новые» тромбофилии оказывают одинаковое влияние на исход беременности в сравнении с общепризнанными тромбофилиями. Использование НМГ у беременных с «новыми» тромбофилиями значительно улучшают исходы беременности [169, 170, 183, 188, 204, 241, 262, 274, 278, 280].

Таким образом, ведение беременных с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе является одной из наиболее актуальных проблем современной акушерской практики. Плацента-ассоциированные нарушения течения беременности при исключении других неблагоприятных факторов всё более ассоциируются с тромбогенным риском, генетическими и приобретенными тромбофилиями. Рутинный генетический скрининг, скрининг показателей системы гемостаза сообществом акушеров-гинекологов признан недостаточным для выработки профилактических мероприятий. Поиск высоко информативного скринингового теста открывает широкие возможности для влияния на процесс микротромбообразования в сосудах плацентарного ложа при использовании НМГ [35, 39, 52, 67, 117, 118, 134, 177, 183, 184, 204, 212, 213, 217, 238, 240, 294].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Методика отбора клинического материала и этапы проведения клинического исследования

Диссертационное исследование проведено в период с 2013 по 2019 год. Основные исследования выполнялись на базе КГБУЗ «Родильный дом № 1» министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11» министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.И. Сергеева» министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Хабаровского края, женских консультаций: № 1 КГБУЗ «Родильный дом № 1»; № 2 КГБУЗ Родильный дом № 2»; № 4 КГБУЗ «Родильный дом № 4»; № 6 КГБУЗ «КДЦ»; № 1 и 2 КГБУЗ «Городская поликлиника № 11», консультативного центра «Генетика семейного здоровья», г. Хабаровска.

Исследование проводили в два этапа:

I-й этап исследования

Из числа 120 беременных, вставших на учет по поводу беременности в одну из женских консультаций г. Хабаровска, обследованных в дополнение к стандартному объему обследования [93] с использованием БМСБК в I, II, III триместрах беременности на основании данных о неосложненном течении беременности и благоприятном исходе родов, выделена группа беременных в количестве 30, составившая группу сравнения (ГС) первого этапа исследования.

Из числа беременных с проявлениями ПН в стадии суб - и декомпенсации выделены 50 женщин, составивших основную группу (ОГ) первого этапа исследования.

Критериями диагностики ПН [3, 36, 37, 45, 69, 106, 173, 224, 296] служили данные:

- УЗИ (биофизический профиль плода, индекс амниотической жидкости

(ИАЖ), плацентометрия)

- Доплерометрии
- Кардиотокографии (после 32 недель беременности)
- Амниоскопии (при наличии условий)
- Результата родоразрешения
- Результата гистологического исследования плаценты [85, 250]

Критерии исключения при отборе беременных в ОГ:

- Влияние инфекционного фактора
- Экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации
- Сахарный диабет
- Внутриутробные пороки развития плода

Помимо признаков ПН основным критерием отбора пациенток в ОГ первого этапа исследования были признаки нарушения состояния МЦР конъюнктивы при проведении БМСБК. Из числа 50 беременных с установленными признаками ПН и признаками нарушения состояния МЦР выделены подгруппы: ОГ-I куда вошли 24 беременные в сроке 28-36 недель с клиническими проявлениями ПН в связи с тромбофилией. Женщины ОГ-I включены в группу беременных с признаками ПН, обусловленной тромбофилией ретроспективно на основании результатов обследования на врождённые и приобретённые формы тромбофилии, проведённого после родоразрешения; ОГ-II куда вошли 26 беременные в сроке 28-36 недель с проявлениями ПН в связи с тяжелой ПЭ [33, 113].

К критериям тромбофилии были отнесены [136]:

- наличие АФС, мутации фактора V Лейден, протромбина, гипергомоцистеинемия, их комбинации или комбинации с полиморфизмом генов;
- три и более гомозиготных форм полиморфизма генов;
- пять и более гетерозиготных форм полиморфизма генов.

Всем женщинам ОГ и ГС кроме стандартного объема обследования проводилось исследование состояние МЦР путем проведения БМСБК и исследование основных параметров системы гемостаза.

II-й этап исследования

Группы II-го этапа исследования сформированы из числа женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности, ассоциированным с тромботическим риском, при исключении влияния инфекционного фактора.

Критериями исключения служили:

- наличие анатомических причин потери беременности;
- аномалии кариотипа родителей;
- наличие несовместимости супругов по 3 и более аллелям системы человеческого лейкоцитарного антигена (Human Leukocyte Antigens) HLA;
- инфекционный генез неблагоприятного исхода предыдущей беременности;
- наличие сведений о хромосомной аномалии у плода при репродуктивной потере;
- отказ от участия в исследовании.

Все беременные второго этапа исследования за период наблюдения нами обследованы на предмет:

- влияния инфекционного фактора;
- наличия приобретенных форм тромбофилии (АФС, гипергомоцистеинемия);
- наличия врожденных факторов тромбогенного риска;
- состояния основных показателей системы гемостаза;
- состояния МЦР путем проведения БМСБК.

Всем женщинам II-го этапа исследования от положительного теста на беременность с интервалом в 2 недели до родоразрешения проводилась БМСБК. В процессе наблюдения выделены группы исследования на основании диагностики состояния МЦР.

ОГ-III составили 87 беременных с выявленными до 22 недель беременности нарушениями состояния МЦР. ГС-II составили 43 беременные без нарушения МЦР. Критериями отбора в ОГ-III служили признаки нарушения МЦ аналогичные установленным нами на первом этапе исследования, характеризующие высокий риск развития тромботической ситуации в системе МЦ: признаки агрегатного состояния форменных элементов крови во всех звеньях МЦР; признаки нарушения

венозного оттока в системе МЦ. Основанием для подтверждения состояния тромботической готовности у беременных ОГ-III считали характерные изменения основных показателей системы гемостаза при обнаружении нарушений МЦ.

С момента выявления у беременных ОГ-III (n=87) претромботических условий в МЦР, подтвержденных результатами исследования параметров системы гемостаза, была рекомендована антикоагулянтная терапия. Из числа женщин ОГ-III информированное добровольное согласие на использование антикоагулянтной терапии подписали 60 беременных. По различным причинам отказались от проведения антикоагулянтной терапии 27 женщин. Антикоагулянтную терапию проводили в непрерывном режиме используя НМГ - Фраксипарин (надропарин кальция, фирма-производитель: Glaxo Welcome Production, Франция), в I половине беременности в дозировке 0,3-0,4 мл (2850-3800 МЕ анти-Ха) подкожно, во II половине 0,3-0,4 мл подкожно 2 раза в день, в зависимости от массы тела. При массе тела менее 50 кг надропарин кальция назначался во второй половине беременности в дозе 0,3 мл п/к 1 раз в сутки, при массе тела от 50 до 70 кг – 0,3 п/к 2 раза в сутки через 12 часов, при массе тела более 70 кг 0,3 мл п/к утром и 0,6 мл п/к перед сном или 0,6 мл п/к x 2 раза в день через 12 часов. Антикоагулянтная терапия проводилась в непрерывном режиме с отменой терапии за 1-7 дней до родоразрешения. В послеродовом периоде возобновляли антикоагулянтную терапию через 6-10 часов от момента родоразрешения в дозировке 0,3 мл п/к 1 раз в день от 7 дней до 6-8 недель послеродового периода. Контроль лечения осуществляли путем оценки следующих показателей: количество тромбоцитов; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) [15, 37, 39, 70, 202, 212, 269].

В качестве контроля (КГ) было обследовано 20 здоровых небеременных женщин в возрасте от 25 до 35 лет в первой фазе менструального цикла при условии отсутствия использования гормональной контрацепции. Все женщины были соматически здоровы, не имели гинекологической патологии и вредных привычек. Все женщины КГ имели в анамнезе неосложненное течение беременности с

благоприятным завершением родов.

2.1.2 Характеристика клинических наблюдений

Проведен сравнительный анализ данных анамнеза, течения настоящей беременности и исхода родов среди женщин I и II этапов исследования. Возрастной интервал беременных с проявлениями ПН I этапа исследования (ОГ-I и ОГ-II) находился в границах от 20 до 26 лет и составил $24,14 \pm 3,42$ года, в ГС этого этапа был сопоставим и составил $23,84 \pm 4,29$ лет. Возрастной интервал женщин II этапа исследования находился в пределах от 24 до 36 лет и составил: у беременных с выявленными нарушениями МЦ (ОГ-III) $26,42 \pm 3,44$; у беременных без нарушений МЦ (ГС-II) $26,35 \pm 3,45$ лет.

Социальный статус обследованных женщин представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Социальный статус обследуемых беременных

Статус беременной	I этап исследования				II этап исследования			
	ОГ		ГС		ОГ		ГС	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Студентки	1	2,00	2	6,67	4	4,60	1	2,33
Служащие	43	86,00	24	80,00	74	85,06	38	88,37
Домохозяйки	6	12,00	4	13,33	9	10,34	4	9,30
Всего	50	100	30	100	87	100	43	100

При изучении семейного анамнеза выявлено, что эссенциальная гипертензия у матерей беременных развилась после 45-50 лет в 13 (26,00%) и 2 (6,67%) случаях соответственно в ОГ и ГС на 1 этапе исследования; в 21 (24,14%) и 3 (6,98%) случаях соответственно в ОГ и ГС на 2 этапе исследования. Родилось от преждевременных родов (в том числе досрочного родоразрешения): 7 (14,00%) беременных ОГ первого этапа исследования и 9 (10,34%) беременных второго этапа исследования. Изучение терапевтического анамнеза беременных выявило наличие сопутствующей патологии, представленной в таблице 2.

Таблица 2 – Частота хронической экстрагенитальной патологии

Класс заболевания	I этап исследования				II этап исследования			
	ОГ (n=50)		ГС (n=30)		ОГ (n=87)		ГС (n=43)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Болезни органов дыхания	2	4,00	1	3,33	4	4,60	1	2,33
Болезни системы кровообращения	9	18,00	1	3,33	7	8,05	2	4,65
Болезни органов пищеварения	4	8,00	2	6,66	12	13,79	6	13,95
Болезни мочевыделительной системы	7	14,00	4	13,33	17	19,54	9	20,93
Болезни эндокринной системы *	7	14,00	2	6,66	9	10,34	4	9,30
Всего:	29	58,00	10	33,31	49	56,32	22	51,16
* Кроме сахарного диабета.								

При сборе анамнеза нарушения менструальной функции (раннее и позднее менархе, нарушения менструального цикла) имели: 12 (24,00%) и 2 (6,66%) женщин ОГ и ГС первого этапа исследования; 27 (31,03%) и 5 (11,63%) женщин ОГ и ГС второго этапа исследования. Получали лечение по поводу воспалительных заболеваний половых органов по данным опроса до наступления беременности: 7 (14,00%) и 7 (13,33%) женщин ОГ и ГС первого этапа исследования, 11 (12,64%) и 7 (16,28%) женщин ОГ и ГС второго этапа исследования.

Ранняя явка при постановке на учет по поводу настоящей беременности отмечена у всех женщин, вошедших в исследование, Обследование и ведение беременных проведено в соответствии с отраслевым стандартом. В первой половине беременности проводилось лечение по поводу различных патологических состояний, данные о которых приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Частота использования медикаментозной терапии в первой половине беременности

Лечение патологических состояний	I этап исследования				II этап исследования			
	ОГ (n=50)		ГС (n=30)		ОГ (n=87)		ГС (n=43)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Анемия	8	16,00	5	16,67	13	14,94	2	4,65
Рвота беременных	1	2,00	1	3,33	2	2,06	1	2,32
Бактериальный вагиноз	1	2,00	2	6,67	-	-	1	2,32
Недостаточность эндогенных гестагенов	14	28,00	6	20,00	68	78,16	37	86,05
Всего:	28	56,00	15	50,00	84	96,32	43	100

Все беременные I и II этапов исследования получали витаминно-минеральный комплекс для беременных Фемибион® Наталкер I и II (фирма - производитель: Мерк КгаА энд Ко Шпитталь, Австрия). По различным причинам беременные I и II этапов исследования получали экзогенные гестагены: недостаточность лютеиновой фазы; угроза прерывания беременности, обусловленная недостатком эндогенных гестагенов. Дюфастон (дидрогестерон, фирма-производитель SOLVAY PHARMACEUTICALS, B.V., Нидерланды) в дозировке 30 мг. в сутки использовали во всех случаях до срока беременности 16 недель. По частоте использования гестагенов на каждом этапе исследования группы ОГ и ГС были сопоставимы. Обращает внимание высокий процент беременных, получавших дидрогестерон в первом триместре беременности из числа беременных второго этапа исследования. Основанием для использования экзогенных гестагенов было невынашивание беременности раннего срока в анамнезе неясного генеза.

С целью диагностики ПН выявляли наличие факторов риска развития ПН, учитывали особенности течения беременности, оценивали клинические проявления, использовали данные физикального обследования. Оценивали соответствие окружности живота и высоты стояния дна матки сроку гестации,

тонус матки, количество шевелений плода и его сердцебиение, наличие выделений из половых путей. Для оценки состояния плодово-плацентарного комплекса использовали данные: УЗИ (фетометрия, плацентометрия, ИАЖ); доплерографии; кардиотокографии (КТГ) (после 32 недель беременности); амниоскопии (при наличии условий для проведения); 3D-доплерографии.

При оценке состояния маточно-плацентарного кровотока (МПК) и фето-плацентарного кровотока (ФПК) использовали классификацию М.В. Медведева [3, 69]. Определение реактивности сердечно-сосудистой системы плода проводили с использованием автоматического анализа КТГ в течение не менее одного часа. Состояние реактивности сердечно-сосудистой системы плода интерпретировали на основе величины показателя состояния плода (ПСП), находящегося в строгом соответствии с показателем метаболической ацидемии у плода [3, 27, 69]. При постановке диагноза ПН использованы критерии, рекомендуемые Клиническими рекомендациями по акушерству Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2015 года [3, 69]. Беременные ОГ-I и ОГ-II отобраны на первом этапе исследования на основании выявления признаков ПН в стадии суб – и декомпенсации. Основные показатели состояния фетоплацентарного комплекса у беременных ОГ-I, ОГ-II и ОГ-III (не получавших антикоагулянтную терапию, n=27) приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели состояния фетоплацентарного комплекса у беременных ОГ-I, ОГ-II и ОГ-III (не получавших антикоагулянтную терапию)

Показатели	ОГ-I (n=24)		ОГ-II (n=26)		ОГ-III (n=27)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Маловодие (ИАЖ менее 7 см)	9	37,50	7	26,92	6	22,22
Задержка роста плода 1 ст.	2	8,33	4	15,38	6	22,22
Задержка роста плода 2 ст.	13	54,17	5	19,23	5	18,52
Задержка роста плода 3 ст.	2	8,33	1	3,85	-	-
Сочетанные нарушения ФПК и МПК*	17	70,83	14	53,85	13	48,15

Критическое состояние ФПК при нарушенном МПК**	4	16,67	3	11,54	2	7,41
ПСП по данным КТГ от 2 до 3	17	70,83	9	34,62	11	40,74
ПСП по данным КТГ более 3	3	12,50	1	3,85	4	14,81
Несоответствие зрелости плаценты сроку гестации	19	79,17	5	19,23	17	62,96
* Возможны признаки централизации кровообращения. ** Присутствуют признаки централизации кровообращения.						

Амниоскопия выполнена у 4 (16,67%) беременных ОГ-I, при проведении которой во всех случаях установлено мекониальное окрашивание околоплодных вод.

Беременные, составившие ОГ-I, отобраны на основании исключения других причин ПН, кроме тромбофилии в строгом соответствии с диагностическими критериями тромбофилии [136]. В ОГ-II отобраны беременные с установленными признаками ПН, обусловленными ПЭ. Диагностику тяжёлой ПЭ проводили в соответствии с критериями Клинических рекомендаций МЗ РФ [33].

Беременные второго этапа исследования отобраны на основании данных о неблагоприятном исходе предыдущей беременности (беременностей), ассоциирующихся с тромботическим риском [2, 6, 13, 31, 32, 41, 44, 90, 97, 109, 116, 135, 160, 218, 257, 266, 282, 286-289]. Данные о частоте факторов тромбогенного риска в группах исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Частота факторов тромботического риска у беременных I и II этапа исследования

Факторы тромботического риска	I этап исследования			II этап исследования	
	ОГ-I (n=24) абс (%)	ОГ-II (n=26) абс (%)	ГС (n=30) абс (%)	ОГ-III (n=87) абс (%)	ГС (n=43) абс (%)
Отягощенная наследственность по тромбозам, в том числе:					
- артериальном	2 (8,33)	-	-	5 (5,75)	-
-венозном	9 (37,50)	1 (3,85)	-	19 (21,84)	-
-сочетание артериальных и венозных	-	-	-	1 (1,15)	-

избыточная масса тела ИМТ>30	3 (12,50)	2 (7,69)	-	7 (8,05)	4 (9,30)
приём КОК в анамнезе от 3 и более лет	11 (45,83)	3 (11,54)	2 (6,67)	12 (13,79)	3 (6,98)
варикозная болезнь нижних конечностей	7 (29,17)	6 (23,08)	2 (6,67)	21 (24,14)	7 (16,28)
возраст 35 лет и старше	1 (4,17)	1 (3,85)	3 (10,00)	7 (8,05)	4 (9,30)
венозные тромбозы во время беременности	4 (16,17)	-	-	4 (4,60)	-

Неблагоприятный исход предыдущей беременности в анамнезе у женщин второго этапа исследования предполагал в период подготовки к последующей беременности проведение обследования на наличие генетических и приобретённых факторов риска тромбофилии, как возможной причины неудач вынашивания беременности. Поскольку женщины второго этапа исследования не были обследованы на врождённые и приобретённые тромбофилии, данный вид обследования проведён нами в период настоящей беременности. Результаты проведённого обследования приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Наличие генетических и приобретённых факторов тромботического риска у женщин второго этапа исследования

Факторы тромботического риска	ОГ-III (n=87)		ГС-II(n=43)	
	абс	%	абс	%
Генетические факторы высокого риска	61	70,11	5	11,63
Генетические факторы умеренного риска	17	19,54	8	18,60
Генетические факторы низкого риска	9	10,34	30	69,77
АФС	2	2,30	-	-
Гипергомоцистеинемия	8	9,19	-	-
Сочетание генетического и приобретенного риска	10	11,49	-	-

Досрочное родоразрешение проведено 26 (100%) беременным ОГ-II и 11 (45,83%) женщинам из числа ОГ-I от нескольких часов до одних суток от момента поступления в лечебное учреждение. Из числа женщин ОГ-I в 13 (54,17%) случаях

родоразрешение произошло в сроки беременности после 37 недель. Оперативное родоразрешение среди беременных первого этапа исследования проведено в 37 (74,00%) случаях, из них в ОГ-I в 17 (70,83%), в ОГ-II в 20 (76,92%). Масса плодов при рождении была от 1100 до 2600 г. Случаев перинатальных потерь в ОГ первого этапа исследования не было. Ведение в условиях реанимационного отделения потребовалось после родоразрешения 39 (78,00%) новорожденным ОГ первого этапа исследования. В ГС первого этапа исследования завершение родов произошло в сроки доношенной беременности во всех случаях. Масса новорожденных была от 3200 до 4300 г. Оперативное родоразрешение выполнено у 2 (6,67%) беременных ГС первого этапа исследования по причинам, не связанным с плацентарными нарушениями.

Особенности течения беременности и результаты родоразрешения женщин второго этапа исследования представлены в главе 4.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Исследование состояния микроциркуляторного русла

Для изучения МЦ в клинической практике наибольшее распространение получили методы прижизненной оценки состояния МЦ: капилляроскопия окологтевого валика (ногтевого ложа) и БМСБК. Капилляроскопия ногтевого ложа как правило используется как дополнительный метод оценки состояния МЦ в тех случаях, когда речь идет об изменениях в капиллярном сегменте МЦР или о проблемном кровотоке в конечностях.

В нашем исследовании для оценки состояния МЦР выбран метод БМСБК, поскольку сосудистое русло конъюнктивы содержит все звенья МЦР. В соответствии с методикой визуализацию МЦР осуществляли с помощью щелевой лампы ЩЛ-25. Регистрирующую часть установки для БМСБК усовершенствовали путем совмещения с одним из окуляров ЩЛ-25 с цифровой видеокамерой Panasonic NV-GS500 (Япония). Общее увеличение установки составило 96 крат (оптика щелевой лампы 8 крат и оптика видеокамеры 12 крат). Видеоизображения сосудов выводили на монитор с помощью программы Ulead VideoStudio (сайт

разработчика- <http://www.videostudiopro.com>), проводили оценку состояния МЦ, сохраняя и записывая отдельные видеофрагменты сосудистого русла в компьютер. Морфологический анализ МЦ проводили с помощью программы, предназначенной для анализа подвижных или меняющих свои свойства объектов ВидеоТест-Динамика 4.0 (ООО «ВидеоТест», - Санкт-Петербург) [40, 50, 59, 128, 131, 132, 213, 247].

С целью исключения факторов, влияющих на результат исследования, следовали специальным требованиям, разработанным для проведения процедуры БМСБК в части подготовки пациента и условий проведения метода диагностики. Регистрацию данных проводили по регламентированному протоколу исследования, при этом оценивали МЦР строго определенных областей конъюнктивы.

Условия проведения БМСБК:

- исследование выполняли в затемненном помещении при температуре в помещении не ниже 22⁰С;
- получали информированное добровольное согласие пациента;
- за 2 часа до исследования исключали приём пищи;
- предлагали снять контактные линзы;
- просили воздерживаться от нанесения косметических средств на лицо за сутки до исследования.

Критериями исключения при проведении БМСБК были:

- острые воспалительные заболевания глаз и тройничного нерва;
- травмы глаз;
- операции на глазах в анамнезе;
- использование при первичном обследовании антикоагулянтов, дезагрегантов, быстродействующих на тонус сосудов препаратов (клофелин, нифедипин);
- употребление алкоголя, курение;
- употребление кофе менее чем за 2 часа до исследования и более 2 раз в день.

Результаты исследования МЦР заносили в протокол полуавтоматического компьютерного контроля видеоизображения сосудов конъюнктивы. Для полноценного морфологического анализа, особенно определения удельной плотности микрососудов, при обследовании каждого глаза создавали 4 видеофайла с изображениями, содержащими наибольшее количество микрососудов. Особо значимым считали оценку состояния определенного участка конъюнктивы в динамике у одной и той же женщины в различные сроки беременности. По данным компьютерного анализа выносили заключение о формах расстройств МЦ, используя следующую классификацию [131]:

1. Нормоциркуляторная форма – расстройства МЦ не выявлено.
2. Гипердинамическая и спастико-атоническая формы нарушений, отражающее преимущественно функциональные обратимые сдвиги в МЦР, не приводящие к микроциркуляторной недостаточности.
3. Ишемическая, атоническая и спастическая формы нарушений, отражающие структурно-функциональные и как правило необратимые нарушения в МЦР, ведущие к микроциркуляторной недостаточности.
4. Структурно-дегенеративная форма, свидетельствующая об органическом поражении МЦР и угнетении процессов МЦ.

Морфометрию МЦР проводили в программе ВидеоТест-Динамика 4.0 в соответствии с требованиями к проведению морфометрического анализа. Определяли следующие параметры МЦ: диаметры артериол (dA в мкм), венул (dV в мкм); артериовенозное отношение (A/V); количество капилляров на единицу площади конъюнктивы (кап/мм²); признаки агрегации в артериолах, венулах и капиллярах (в баллах); скорости кровотока в артериолах, венулах и капиллярах (мм/с). Неинвазивный характер метода позволял использовать его многократно с целью выявления признаков тромботической готовности, к которым относили нарушение венозного оттока в МЦ и признаки агрегатного состояния форменных элементов крови [15]. Видеофиксация результатов исследования позволяла в режиме реального времени проводить сравнительный анализ при многократном исследовании у каждой беременной.

2.2.2 Исследование основных параметров системы гемостаза

Исследование основных параметров системы гемостаза выполнено на автоматическом коагулометре-анализаторе SYSMEX CA-560 (Sysmex, Япония). Выполнялись клоттинговые тесты: протромбиновое время (сек); протромбиновый показатель по Квику (%); фибриноген (г/л) – реагент Multifibren®U; АЧТВ (сек) - реагент Pathromtin®SL; тромбиновое время (сек) - реагент Test Trombin Reagent; хромагенный тест на содержание антитромбина III (%) – реагент Berichrom®Antitrombin III и иммунологический тест на содержание Д-димера (мкг/л) – реагент INNOVANCE®D-Dimer [15, 39, 47, 57, 71].

Определение РФМК проводили ортофенантролиновым тестом (ООО «Технология Стандарт», г. Барнаул).

Спонтанную фибринолитическую активность (%) определяли методом М.А.Котовщиковой и Б.И. Кузника, подсчет количества тромбоцитов проводили методом фазово-контрастной микроскопии в камере Горяева.

Состояние агрегационной функции тромбоцитов индуцированной АДФ (реагент CHRONO-LOG Corporation) и ристомицином (реагент ООО «Технология Стандарт», г. Барнаул) оценивали на агрегатометре «БИОЛА».

2.2.3 Оценка генетических и приобретенных факторов тромбофилии

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции [71, 238]. Генотипирование однонуклеотидных замен проводилось в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Следовательно, накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать.

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и

двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флуоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Смеси праймеров и зондов для исследуемых полиморфных вариантов были предоставлены сотрудниками лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ - dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт/реакц. ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C - 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C - 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G). Данные полиморфные варианты представляют собой нуклеотидные замены, которые могут быть зарегистрированы по появлению или потере сайтов узнавания для ферментов эндонуклеазной рестрикции, что проявляется на электрофореграмме полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов.

ПЦР проводили в конечном объеме 12 мкл, содержащем 650 мМ трис.-HCl (pH 8,9), 160 мМ сульфат аммония; 20 мМ MgCl₂; 0,05% Tween 20; 2 мМ dNTP; 0,5 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров, 20-100 нг ДНК и 1 ед. Taq-полимеразы. Реакцию проводили на амплификаторе «Eppendorff» с начальной денатурацией при 95°C - 3 мин, далее в течение 42 циклов с денатурацией 5 сек при 95°C, отжигом 5 сек при той же элонгацией 15 сек при 72°C. Финальная элонгация проводилась 5 минут при 72°C.

Для проведения ПДРФ-анализа полученных фрагментов ДНК, рестрикцию осуществляли следующим образом. К амплификационной смеси добавляли 1/10 V 10x буфера для рестрикции и эндонуклеазу рестрикции (1-3 ед. акт. фермента) и инкубировали 2 часа при 65°C. Буфер для рестрикции использовали с учетом рекомендаций производителя эндонуклеазы рестрикции. Фермент инактивировали

добавлением 1мкл 0,5М ЭДТА. Анализ продуктов гидролиза проводили в 7% ПААГ, гель окрашивали бромистым этидием с визуализацией ДНК УФ-светом, затем фотографировали с помощью цифровой видеокамеры Vates (Япония).

Проводили определение полиморфизмов в генах: F2 - протромбин (20210 G>A); V Leiden (1691 G>A); F7 (10976 G>A); FGB - фибриноген (455 G>A); Serpin1 (PAI-1) - ингибитор активатора плазминогена (675 5G>4G); ITGA2 - λ_2 -интегрин-тромбоцитарный к коллагену (807 C>T); ITGB3-b - интегрин-тромбоцитарный фибриногена (176 T>C); PROC-протеин C (2014,3 G>A). С целью выявления генетических полиморфизмов в генах, связанных с обменом фолиевой кислоты, нами исследованы следующие гены: MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктазы (C665 C>T); MTRR- метионин-синтазыредуктазы (A>G); MTR - метионинсинтазы (A>G). Дополнительно проводилось генетическое типирование факторов, влияющих на состояние системы гемостаза: GpVI (T683C C>T) – тромбоцитарный гликопротеин 6; эндотелиальная NO-синтаза – NOS3(e) – (G894T G>T); ангиотензинпревращающий фактор – ACE (I>D); альдостеронсинтаза – CYP11B2 (C-344T C>T); ангиотензиноген – AGT (T9543C T>C); циклооксигеназа 2 – COX2 (G-756c C>G).

В работе были использованы реактивы: Tween 20 («Serva», USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N- метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы: KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl были отечественного производства и имели категорию для веществ высокой чистоты - «осч». Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Диагностика приобретенных форм тромбофилии проводилась на основании определения количества антител к: кардиолипину; анексину; β_2 -гликопротеину 1; суммарных антител к протромбину с использованием иммуноферментного анализа. Всем женщинам проведено исследование

содержания гомоцистеина в плазме крови иммуноферментным методом (диагностические наборы Био-ЛА-Тест компании «Erba Rus», Россия) [57, 98, 148, 164, 166, 225, 234, 237, 238].

2.2.4 Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (©«SPSS: An IBM Company», США).

Статистический анализ количественных показателей проводили общепринятыми методами медицинской статистики [34] с определением средней арифметической величины (M) и показателя стандартной ошибки среднего (m). Для показателей, характеризующих качественные и количественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%).

Результаты количественных показателей в сравниваемых группах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, $\pm m$ – средняя ошибка средней арифметической, (t) – критерий существенной разницы средних, (P) – показатель достоверности различий. Результаты количественных наблюдений рассчитывали с поправкой Йейтса. Для выявления корреляционных связей линейной зависимости между двумя количественными показателями применяли вычисление рангового коэффициента корреляции Спирмена. Сила зависимости была оценена по величине коэффициента корреляции (r): при $r > 0,8$ – сильная корреляция; при $0,6 < r < 0,8$ – средняя корреляция; при $r < 0,6$ – слабая корреляция.

Качественные признаки оценивали в относительных величинах (%). Для сравнения качественных переменных, позволяющих оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей, использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. При уровне значимости $p \leq 0,05$ различия считали достоверными (статистически значимыми). При $p > 0,05$ различия считали необоснованными. Статистическая обработка данных выполнена автором лично.

ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ НЕОСЛОЖНЁННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ, ПРИВОДЯЩИХ К РАЗВИТИЮ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Микроциркуляторные процессы по своей сути являются основой жизни и здоровья человека. В период декомпенсации соматической патологии именно изменения МЦ являются причиной развития основных клинических признаков этих заболеваний. Отдельная клетка и в целом ткань только до определённых границ при нарушениях МЦ могут поддеоживать свою активность и функциональное предназначение. Полный блок МЦР в целом и отдельные его зоны связан с остановкой кровотока и тромбозом. Микроскопические размеры сосудов МЦР для обеспечения нормального кровотока должны быть соотнесены со скоростью кровотока и реологией крови. В этом процессе главную роль играет капиллярный и веноулярный кровоток, что и предопределило наибольшее количество исследований этих сегментов МЦР при различных состояниях здоровья человека [4, 59, 60, 83, 128, 131, 153, 209, 213, 248].

Состояние беременности и её патологии вызывает огромный интерес. Известны приспособительные механизмы адаптации МЦ к беременности, но многие патологические состояния, при которых кровоснабжение тканей играет решающую роль изучены недостаточно [14, 16, 22, 31, 46, 81, 117, 248].

Метод БМСБК позволяет открыть «информационное окно» в сосудистую систему человека и позволяет проводить непосредственную морфометрию МЦР, давать оценку процессам МЦ и до некоторой степени оценивать состояние тканевого окружения. [40, 50, 153, 247, 294].

Материалы диссертационного исследования опубликованы в журнале Акушерство и гинекология № 12 – 2018 «Возможности использования биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике плацентарных нарушений при беременности».

Состояние МЦР недостаточно изучено как при неосложнённом течении

беременности, так и при патологическом её течении. Результаты исследования состояния МЦР при неосложненном течении беременности, представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Данные морфометрии сосудов МЦР при неосложненном течении беременности ($M \pm m$)

Показатель	КГ (n=20)	ГС (n=30)		
		I триместр	II триместр	III триместр
dA (мкм)	20,21±0,47	≈18,63±0,36*	16,75±0,41**	15,32±0,45**
dV (мкм)	38,26±1,15	40,53±0,75	#40,74±1,12	45,78±1,35**
Кап/мм ²	8,14±0,45	7,68±0,26	#8,62±0,74	5,24±0,67**
A/V	0,53±0,06	0,48±0,01	0,41±0,02	0,32±0,01
Примечание – Различия достоверны между группами КГ и ГС (I, II, III триместр, *p<0,05; **p<0,001); между ГС в I и II триместрах \sphericalanglep<0,05; \approxp<0,001; между ГС во II и III триместрах, #p<0,05.				

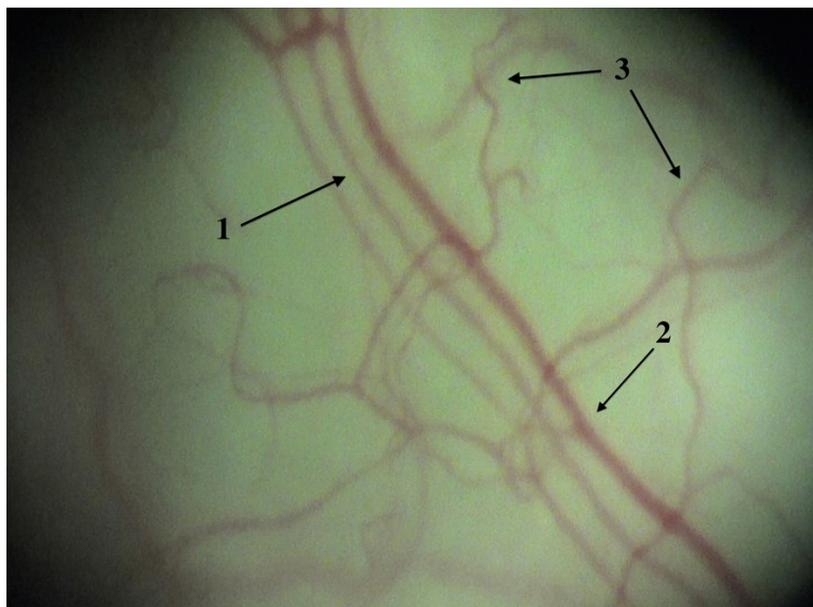
Таблица 8 – Состояние скорости кровотока и агрегационной активности при неосложненном течении беременности ($M \pm m$)

Показатель	КГ (n=20)	ГС (n=30)		
		I триместр	II триместр	III триместр
Агрегация в артериолах (баллы)	0,45±0,21	0,40±0,17	0,40±0,17	0,85±0,39
Агрегация в венах (баллы)	0,26±0,37	0,32±0,36	0,30±0,21	0,28±0,37
Агрегация в капиллярах (баллы)	0,29±0,26	\sphericalangle0,42±0,18	1,21±0,23*	1,57±0,49*
Скорость кровотока в артериолах мм/с	1,45±0,76	1,52±0,34	1,64±0,32	1,82±0,42
Скорость кровотока в венах мм/с	1,25±0,24	1,32±0,17	1,46±0,10	1,67±0,14
Скорость кровотока в капиллярах мм/с	1,55±0,32	1,62±0,33	1,60±0,27	1,54±0,37
Примечание – Различия достоверны между группами КГ и ГС (I, II, III триместр, *p<0,05; между ГС в I и II триместрах \sphericalanglep<0,05.				

В первом триместре неосложненного течения беременности произошло значимое изменение тонуса приносящего сегмента МЦР от 20,21±0,47 до

18,63±0,36 мкм ($p<0,05$) при неизменном состоянии остальных показателей МЦР, что расценено нами как результат влияния гормональных процессов. Во втором триместре беременности происходит более значимое повышение тонуса артериол как относительно ГС ($p<0,001$), так и относительно показателя первого триместра ($p<0,001$). Повышение тонуса приносящего сегмента сопровождается нарастанием признака агрегационной активности форменных элементов крови в капиллярах МЦР ($p<0,05$) при неизменном уровне остальных показателей. Начиная с 25 недель беременности наиболее интенсивно происходит изменение объемных показателей сосудистого кровотока и изменение реологии крови, что характеризовалось выраженным изменением диаметра артериол относительно показателя КГ ($p<0,001$). В третьем триместре происходит изменение отводящего сегмента МЦР с увеличением диаметра венул ($p<0,001$), относительно показателя КГ, так и относительно показателя во втором триместре ($p<0,01$). Происходит ограничение числа функционирующих капилляров на единицу площади конъюнктивы от $8,14\pm0,45$ до $5,24\pm0,67$ кап/мм² (соответственно в КГ и ГС в III триместре, $p<0,001$), при этом так же как и во втором триместре присутствует агрегация в капиллярном сегменте кровотока ($p<0,05$), отсутствующая в первом триместре неосложненного течения беременности. Прослеживается тенденция к увеличению скорости кровотока во всех сегментах МЦР.

Установлено, что в третьем триместре беременности у женщин ГС относительно КГ происходят изменения артериовенозных взаимоотношений, изменения микрососудов с возрастом собирательного звена МЦР. Имеются признаки гиперкинетических циркуляторных изменений МЦ, характерных для функциональных процессов. Повышение тонуса артериол ($p<0,001$) происходит содружественно с увеличением скорости кровотока как в приводящем, так и в отводящем звене МЦР. Отмечаются первые признаки повышения агрегационной активности форменных элементов крови. Фрагмент изображения МЦР конъюнктивы в III триместре неосложненного течения беременности представлен на рисунке 1.



Примечание – 1 - артериола ($d=15,46$ мкм), 2 - венула ($d=39,40$ мкм), 3 - число функционирующих капилляров-5 на 1мм^2 конъюнктивы.

Рисунок 1 – Изображение участка конъюнктивы при 96-кратном увеличении у беременной в 36 недель при неосложнённом течении беременности

Выявленные изменения в состоянии МЦР в ГС относительно КГ соответствуют гипердинамической форме состояния МЦ. Данные изменения отображают функциональные, обратимые сдвиги в МЦ, не приводящие к МЦ недостаточности. Изменения МЦР можно объяснить с точки зрения понимания процессов адаптации МЦ к новым условиям гемодинамики при беременности: процессами аутогемодилуции, приводящей к увеличению ОЦК; изменением реологии крови; уменьшением периферического сопротивления кровотоку в условиях увеличенного коагуляционного потенциала крови; снижением фибринолитической активности [131, 177, 213, 248].

Важное влияние на состояние реологии крови, уровень основных параметров системы МЦ оказывает состояние основных параметров системы гемостаза. Результаты проведения гемостазиологического исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Основные показатели системы гемостаза в ГС и КГ (M±m)

Показатель	КГ (n=20)	ГС (n=30)	
		5-16 недель (n=30)	28-36 недель (n=30)
Прокоагулянтное звено гемостаза			
Протромбиновое время (сек)	10,12±0,65	12,92±0,34	10,22±0,26
Протромбиновый показатель по Квику (%)	96,75±2,47	92,63±3,26	104,60±4,35
Фибриноген г/л	3,45±2,25	3,51±2,27	3,95±2,44
АЧТВ (сек)	31,45±1,21	34,51±1,13	32,27±1,07
Тромбиновое время (сек)	16,35±0,75	15,27±0,83	17,28±0,60
Фибринолитическое звено гемостаза			
РФМК (г/л)	3,50±0,96	5,42±1,09	5,65±1,24
Фибринолитическая активность (%)	12,75±0,36	13,06±0,28	12,78±0,95
Д-димер (мкг/л)	320,28±15,63	#360,32±34,48	560,74±25,75*
Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза			
Агрегация с АДФ (%)	54,75±1,44	66,12±1,47	60,26±1,45
Агрегация с ристомидином (%)	58,65±1,38	64,16±1,34	60,45±2,34
Количество тромбоцитов (x10 ⁹ г/л)	280,76±15,23	365,26±19,25	245,76±20,52
Естественный ингибитор свёртывания			
Антитромбин III (%)	94,58±2,21	108,46±1,86	96,78±2,75
Примечание – Различия достоверны между группами КГ и ГС, * p<0,001; различия достоверны внутри группы ГС, #p<0,001			

Основные показатели системы гемостаза соответствовали референсным интервалам в различные сроки неосложненного течения беременности [47]. Установлено значимое повышение уровня Д-димера во второй половине неосложненного течения беременности как относительно показателя КГ (p<0,001), так и относительно показателя первой половины беременности (p<0,001).

Известно, что концентрация Д-димера непрерывно возрастает на протяжении всей беременности. По данным многочисленных исследований во II триместре до 70% беременных имеют уровень Д-димера более 500 мкг/л, а в III триместре до 95% [47, 254].

Выявленные изменения в МЦР при неосложненном течении беременности, при отсутствии значимых изменений параметров системы гемостаза исключают возможность развития в системе МЦ тромботической ситуации и свидетельствуют в пользу компенсаторно-приспособительных реакций в МЦ, направленных на благоприятное завершение беременности.

У беременных ОГ отмечены признаки выраженного изменения состояния МЦР. Состояние МЦ по данным БМСБК у беременных с клиническими проявлениями ПН (подгруппы ОГ-I и ОГ-II) представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Данные морфометрии сосудов конъюнктивы у беременных ОГ, ГС и КГ ($M \pm m$)

Показатель	КГ (n=20)	ГС (n=30)	ОГ	
			ОГ-I (n=24)	ОГ-II (n=26)
dA (мкм)	#20,21±0,47	15,32±0,45	∩14,78±1,12	11,25±0,78**
dV (мкм)	#38,26±1,15	45,78±1,35	≈78,65±2,21**	64,26±1,24**
Кап/мм ²	#8,14±0,45	5,24±0,67	≈10,32±1,56*	1,25±0,68**
A/V	#0,53±0,06	0,32±0,01	0,17±0,04**	0,17±0,01**
Примечание – Различия достоверны между группами КГ и ГС, # - p<0,05; различия достоверны между группами ГС и ОГ, * - p<0,05; ** - p<0,001; различия достоверны между подгруппами ОГ-I и ОГ-II, ∩ - p<0,05; ≈ - p<0,001.				

Таблица 11 – Состояние скорости кровотока и агрегационной активности в МЦР у беременных ОГ, ГС и КГ ($M \pm m$)

Показатель	КГ (n=20)	ГС (n=30)	ОГ	
			ОГ-I (n=24)	ОГ-II (n=26)
Агрегация в артериолах (баллы)	0,45±0,21	0,85±0,39	2,12±0,21*	2,85±0,34**

Агрегация в венах (баллы)	0,26±0,37	0,28±0,37	2,12±0,21**	2,45±0,25**
Агрегация в капиллярах (баллы)	0,29±0,26	#1,57±0,49	2,87±0,78	2,85±0,65
Скорость кровотока в артериолах мм/с	1,45±0,76	1,82±0,42	0,82±0,23*	0,56±0,32*
Скорость кровотока в венах мм/с	1,25±0,24	1,67±0,14	0,76±0,23**	0,48±0,24**
Скорость кровотока в капиллярах мм/с	1,55±0,32	1,54±0,37	1,12±0,12	0,52±0,27*
Примечание – Различия достоверны между группами КГ и ГС, # - $p < 0,05$; различия достоверны между группами ГС и ОГ, * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.				

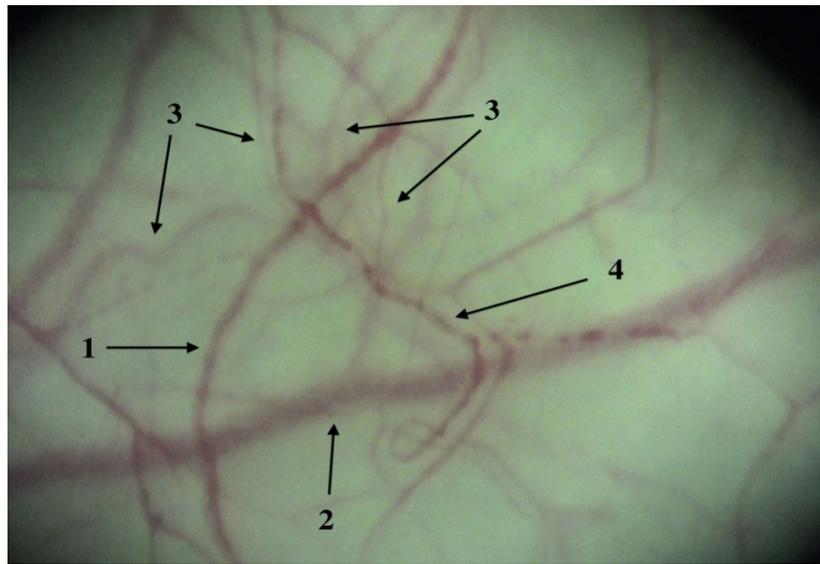
В подгруппе ОГ-I на фоне нормальных показателей центральной гемодинамики в МЦ установлено уменьшение диаметра сосудов приносящего сегмента, сопровождающееся выраженным увеличением диаметра венул ($p < 0,001$). Отмечено уменьшение скорости кровотока в артериолах ($p < 0,05$) и в венах ($p < 0,001$). Выявленные у женщин ОГ-I изменения сочетаются с повышением агрегационной активности клеток крови во всех звеньях МЦР, что может привести к развитию тромботической ситуации в МЦ.

В условиях нарушения оттока крови в следствие изменения реологии крови, агрегации форменных элементов крови, микрососуды превращаются в пассивные проводники крови. Следствием этого процесса является перераспределение потоков крови в тканях, не соответствующее потребности тканей в различных зонах. Распределение крови происходит в соответствии с теми анатомическими отношениями, которые определяют сопротивление кровотоку. Преимуществом обладают микрососуды с большим диаметром, меньшей протяженностью или более пологим углом отхождения сосуда.

Эти морфофункциональные особенности приводят к тому, что в эти микрососуды поступает большая часть потока крови и в них появляются признаки агрегации и стаза [131, 213, 248]. В ОГ-I отмечено значительное увеличение площади капиллярной сети ($p < 0,05$). Это явление на начальных этапах может иметь

компенсаторный характер, а в условиях ограничения скорости кровотока в веноулярном компоненте ($p < 0,001$) и повышения агрегационной активности клеток крови ($p < 0,001$) способно привести к шунтированию кровотока в МЦР. В последующем продвижение крови происходит только по меньшей части функционирующих капилляров лишая соседние области метаболической поддержки [60, 117, 131, 132].

Фрагмент изображения МЦР конъюнктивы у беременной ОГ-I представлен на рисунке 2.



Примечание – 1 - артериола ($d=15,24$ мкм), 2 - венула ($d=80,21$ мкм), 3 - число функционирующих капилляров - 10 на 1мм^2 конъюнктивы, 4 - признаки агрегации в МЦ.

Рисунок 2 – Изображение участка конъюнктивы при 96-кратном увеличении у беременной в 32 недели с признаками ПН, обусловленной тромбофилией

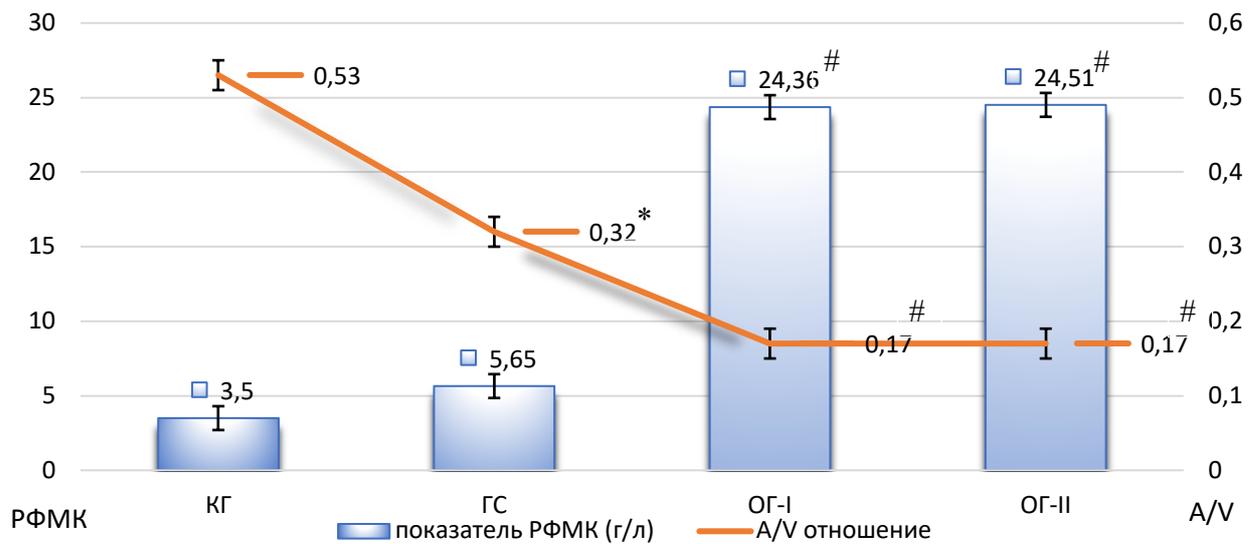
Так как выявленное нами у беременных ОГ-I нарушение венозного оттока в сочетании с признаками агрегации форменных элементов крови во всех сегментах МЦР является свидетельством развития тромботической готовности в МЦ [60, 131, 248], особый интерес представляло исследование параметров системы гемостаза. Результаты исследования основных параметров системы гемостаза представлены в таблице 12, которые подтверждают развитие у беременных ОГ-I признаков высокой вероятности развития тромботической готовности. Характерными признаками было: укорочение АЧТВ ($p < 0,001$); увеличение РФМК ($p < 0,001$) и Д-димера ($p < 0,001$); уменьшение уровня антитромбина-III (АТ-III) ($p < 0,001$);

увеличении фибринолитической активности крови. Об активации фибринолиза свидетельствовало увеличение продукта деградации нерастворимого фибриногена, представленного Д-димером, который, как и РФМК, на заключительном этапе гемокоагуляции может служить индикатором тромботической готовности и развития тромботической микроангиопатии [15, 47, 52, 70, 254].

Таблица 12 – Основные показатели системы гемостаза в ОГ и ГС ($M \pm m$)

Показатель	ГС (28-36 недель) n=30	ОГ	
		ОГ-I (n=24)	ОГ-II (n=26)
Прокоагулянтное звено гемостаза			
Протромбиновое время (сек)	10,22±0,26	10,20±0,13	11,12±0,31
Протромбиновый показатель по Квику (%)	104,60±4,35	84,95±4,46*	80,78±3,65**
Фибриноген г/л	3,95±2,44	5,92±1,21	6,95±2,27
АЧТВ (сек)	32,27±1,07	23,43±1,07**	24,73±2,21**
Тромбиновое время (сек)	17,28±0,60	10,03±0,21**	10,13±0,36**
Фибринолитическое звено гемостаза			
РФМК (г/л)	5,65±1,24	24,36±1,05**	24,51±1,28**
Фибринолитическая активность (%)	12,78±0,95	#22,41±0,09**	6,75±0,28**
Д-димер (мкг/л)	560,74±25,75	1560,71±32,82**	1675,78±35,41**
Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза			
Агрегация с АДФ (%)	60,26±1,45	29,07±2,43**	25,46±3,36**
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ г/л)	245,76±20,52	187,36±14,51	165,28±15,48*
Агрегация с ристомицином (%)	60,45±2,34	31,87±1,58**	30,48±2,75**
Естественный ингибитор свёртывания			
Антитромбин III (%)	96,78±2,75	80,21±2,46**	77,45±2,37**
Примечание – Различия достоверны между группами ГС и ОГ (ОГ-I, ОГ-II), * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$; различия достоверны внутри группы ОГ, # - $p < 0,001$.			

Можно предположить, что активация фибринолиза является вторичной и связана с разлитием тромботической ситуации в МЦ. Выраженное увеличение агрегационной активности у женщин ОГ-I в отличие от беременных ГС связано с потреблением тромбоцитов в агрегаты, стимуляцией микротромбообразования продуктами паракоагуляции и другими факторами крови [37, 52, 55, 70, 100, 176, 263, 295]. На рисунке 3 представлено соотношение показателя РФМК и артериовенозного отношения в исследуемых группах.



Примечание – Различие достоверно между КГ и ГС, * - $p < 0,05$; различие достоверно между ГС и подгруппами ОГ, # - $p < 0,001$.

Рисунок 3 – Соотношение величины артериовенозного отношения (A/V) и показателя РФМК в КГ, ГС, ОГ-I и ОГ-II

Рост продуктов паракоагуляции в условиях нарушения венозного оттока может привести к развитию тромботического процесса в МЦР, клиническим проявлением которой являются признаки ПН [15, 136, 232, 248, 250, 257].

У беременных с признаками ПН, обусловленными тромбофилией (подгруппа ОГ-I), нами установлена атоническая форма нарушений МЦ. На начальном этапе эти изменения могут носить функциональный характер поражения МЦР [131, 248]. При проведении БМСБК у этой группы установлены признаки тромботической готовности в системе МЦ, характеризующиеся проявлениями венозного застоя на фоне агрегатного состояния форменных элементов крови во всех звеньях МЦР. Медленный кровоток, выявленный как в приводящем, так и в отводящем звеньях

МЦР способен привести к развитию тромботической микроангиопатии и всех её неблагоприятных последствий [131, 136, 209, 213].

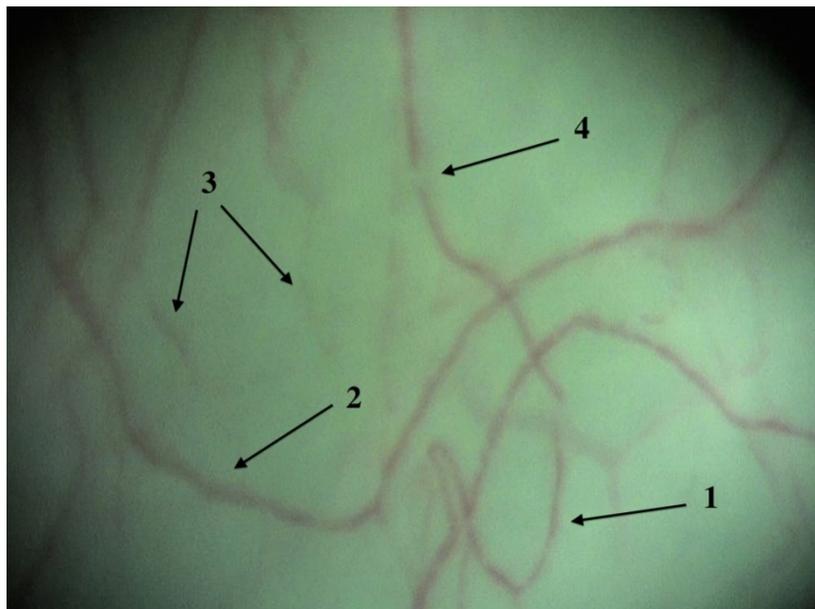
Максимально выраженные изменения МЦР нами отмечены у беременных с признаками ПН, обусловленной развитием тяжелой ПЭ (подгруппа ОГ-II). Отмечаются признаки тяжёлой степени МЦ недостаточности, характеризующиеся спастическим состоянием приносящего звена МЦР ($p < 0,001$), реактивной перестройкой венул ($p < 0,001$), уменьшением A/V отношения в 1,9 раза. Снижение плотности функционирующих капилляров ($p < 0,001$), то есть rareфикация или разрежение капиллярной сети приводит к сокращению суммарной площади функционирующих сосудов в 4 раза. Увеличение сосудистого сопротивления является причиной неадекватной перфузии, приводящей к ишемии органов и тканей с нарушением их функции [131, 180, 248].

К развитию органной дисфункции/недостаточности приводит повышение агрегационной активности форменных элементов крови и более чем трехкратное ограничение скорости кровотока во всех звеньях МЦР. Переваскулярные изменения, характеризующиеся мутным фоном конъюнктивы вследствие отёка и возникновением отдельных геморрагий выявлены только у женщин ОГ-II.

При проведении корреляционного анализа нами установлена прямая связь между диаметром венул и агрегацией форменных элементов крови: в артериолах ($r = +0,75$) и в венулах ($r = +0,87$) в ОГ-I; в артериолах ($r = +0,85$) и в венулах ($r = +0,72$) в ОГ-II. Фрагмент изображения МЦР конъюнктивы у беременной ОГ-II представлен на рисунке 4.

При исследовании основных показателей системы гемостаза у беременных подгруппы ОГ-II установлены изменения идентичные данным подгруппы ОГ-I. Отмечены более выраженные по сравнению с данными ОГ-I уменьшения уровней протромбина, А-III и количества тромбоцитов. В отличие от беременных ОГ-I, где установлено увеличение фибринолитической активности относительно ГС ($p < 0,001$), у беременных ОГ-II отмечено уменьшение данного показателя относительно ГС ($p < 0,001$). В условиях длительного напряжения система фибринолиза истощена, что в условиях роста продуктов паракоагуляции

способствует развитию тромбоза в системе МЦ.



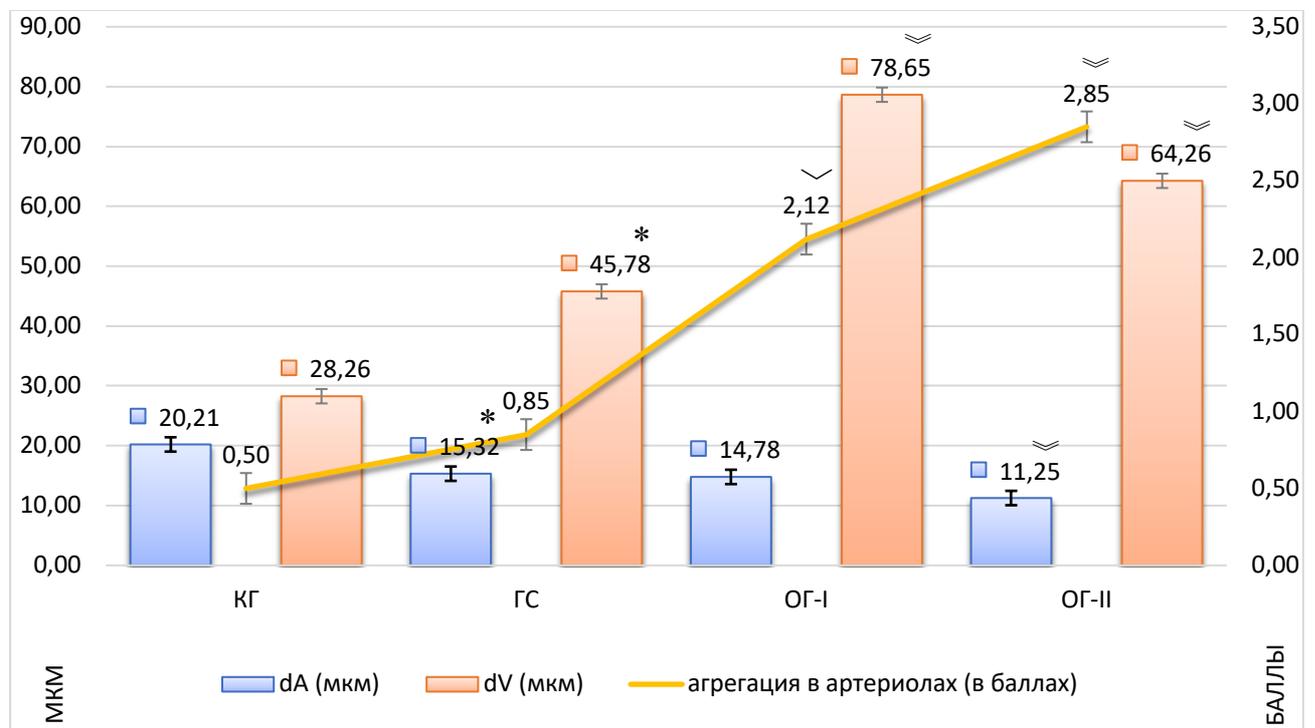
Примечание – 1-артериола ($d=15,24$ мкм), 2-венула ($d=80,21$ мкм), 3-число функционирующих капилляров-1 на 1мм^2 конъюнктивы, 4-признаки агрегации в МЦ, приводящие к прерывистому кровотоку.

Рисунок 4 – Изображение участка конъюнктивы при 96-кратном увеличении у беременной в 32 недели с признаками ПН, обусловленной тяжелой ПЭ

У беременных с признаками ПН, обусловленными развитием ПЭ (подгруппа ОГ-II), установлены спастико-атоническая и ишемическая формы нарушений МЦР. Эти изменения приводят к микроциркуляторной недостаточности и как правило являются необратимыми нарушениями МЦР [131]. В ОГ-II нарушения МЦР проявляются системным поражением сосудов в МЦ: повышением тонуса приводящего сегмента; выраженным расширением венулярного компонента; высокой агрегационной активностью форменных элементов крови; медленным кровотоком во всех сегментах МЦ; критическим ограничением площади функционирующих капилляров; признаками высокой проницаемости и ломкости сосудистой стенки.

Тромботическая микроангиопатия является патогенетическим механизмом развития органной недостаточности, в данном случае ПН у пациенток ОГ-I и ОГ-II. Критическое состояние МЦР у беременных ОГ-II способно привести к полиорганным проявлениям (дисфункции/недостаточности). БМСБК позволяет

открыть информационное «окно» в систему МЦ, которое во всех тканях функционирует по единым принципам и в одних и тех же для данного состояния организма условиях. На рисунке 5 представлено соотношение величины диаметра артериоловеноулярного звена МЦР и степени агрегации в артериолах при неосложненном течении беременности и при ПН, ассоциированной с тромбогенным риском, наглядно характеризующее важность признака риска тромботической готовности, каким является изменение артериоловенозного отношения и нарушение венозного оттока в сочетании с агрегатным состоянием форменных элементов крови [15, 131].



Примечание – Различие достоверно между КГ и ГС, * - $p < 0,05$; различие достоверно между ГС и подгруппами ОГ, [^] - $p < 0,05$, [≡] - $p < 0,001$.

Рисунок 5 – Соотношение величины диаметра артериоловеноулярного звена МЦР и степени агрегации в артериолах при неосложненном течении беременности и при ПН

Полученные нами данные дополняют представления о механизмах патогенеза развития различных форм ПН, обосновывают рациональность проведения антикоагулянтной терапии при тромбофилии во время беременности для профилактики тромбоза в интересах матери, обосновывают нецелесообразность пролонгирования беременности при тяжёлой ПЭ

ГЛАВА 4 ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ТРОМБОТИЧЕСКИМ РИСКОМ

Неблагоприятный исход беременности является важным поводом для поиска его причины. Нормативные показатели центральной гемодинамики и лабораторных данных, отсутствие жалоб у беременной могут быть «ширмой», за которой развивается катастрофа для плодного яйца в связи с развитием процесса микротромбообразования [15, 37, 39, 141, 238]. Рутинное обследование на носительство патологического генотипа для диагностики тромбофилии не является оправданным по многим причинам: низкая частота в популяции; высокая стоимость обследования; носительство патологического генотипа не предопределяет обязательного развития тромбоза [2, 6, 10, 23, 32, 46, 90, 136, 257, 282, 289].

Последствия развития тромботического процесса МЦР одинаково угрожают жизни матери и плода. Чем больше существует тромботический процесс, тем менее эффективно противодействие ему при использовании антикоагулянтной терапии. Для исхода беременности тромбинемия имеет губительное значение в любом её сроке [10, 32, 41, 66, 90, 97, 182, 217, 279, 289]. Диагностика тромбинемии на стадии предтромбоза позволит своевременно, оправданно и самое главное эффективно использовать антикоагулянтную терапию для исключения возможности развития плацента-ассоциированных осложнений течения беременности тромботического генеза [16, 42, 97, 101, 103, 120, 133, 144, 146, 149, 154, 155, 186, 190, 252, 272, 279, 284].

Материалы диссертационного исследования опубликованы в журнале Тромбоз, гемостаз и реология – №4 2016 «Оптимизация ведения беременных высокого риска развития тромбофилии» и в Дальневосточном медицинском журнале – №3 2017 «Роль генетических факторов риска тромбофилии при неблагоприятном исходе беременности в анамнезе».

Для установления возможности диагностики тромботической готовности в

системе МЦР на доклинической стадии плацентарных нарушений нами обследованы 130 беременных при условии указания на неблагоприятный исход предыдущей беременности, ассоциированный с тромботическим риском. Все женщины включены в программу исследования начиная со срока беременности 4-5 недель. Неблагоприятный исход предыдущей беременности во всех случаях не был связан с влиянием инфекционного фактора. Важным при проведении анализа результатов исследования считали наличие факторов тромбогенного риска: данные личного и семейного анамнеза; данные медико-генетического исследования о предрасположенности к тромбозам (полученные при проведении исследования); данные обследования на АФС и уровень гомоцистеина (полученные при проведении исследования). В качестве скринингового использован метод БМСБК для оценки состояния МЦР начиная со срока беременности 4-5 недель и далее с интервалом в 2 недели. На основании результатов диагностики состояния МЦР в сроках беременности до 22 недель выделены группы второго этапа исследования: ОГ-III (n=87) – с установленными признаками нарушения состояния МЦР; ГС-II (n=43) – без признаков нарушения состояния МЦР. В ОГ-III признаки состояния МЦР установлены в сроках беременности: до 16 недель у 48 (55,17%); от 16 до 22 недель у 39 (44,83%) беременных.

Беременные ОГ-III имели в анамнезе неблагоприятный исход предыдущей беременности: ПЭ тяжелой степени с прерыванием беременности в 27-32 недели у 17 (19,54%); два и более случаев антенатальной гибели плода после 20 недель у 7 (8,05%); преждевременную отслойку плаценты у 4 (4,59%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей после 32 недель у 4 (4,59%); от 2 до 8 случаев самопроизвольного прерывания беременности до 20 недель у 27 (31,03%); от 2 до 6 случаев неразвивающейся беременности раннего срока у 18 (20,69%); декомпенсированной ПН с неблагоприятным исходом для новорожденного у 10 (11,49%) женщин.

Женщины ГС-II также имели в анамнезе неблагоприятный исход беременности ассоциированный с тромбогенным риском: 2 и более случаев самопроизвольного прерывания беременности раннего срока у 16 (37,21%); 2 и более случаев неразвивающейся беременности раннего срока у 20 (46,51%); ПЭ

тяжёлой степени у 3 (6,98%) декомпенсированную ПН с неблагоприятным исходом для новорождённого у 3 (6,98%); антенатальную гибель плода после 20 недель у 1 (2,32%) женщины.

Изменения состояния МЦР по данным БМСБК в ОГ-III в целом характеризовались нарушением венозного оттока при явлениях агрегации форменных элементов крови, способствующих затруднению кровотока в системе МЦ. У женщин ГС-II агрегация в системе МЦ отсутствовала во всех исследованиях в аналогичные сроки беременности.

Полученные в ходе проведения БМСБК данные в ОГ-III и ГС-II представлены в таблицах 13 и 14.

Таблица 13 – Данные морфометрии сосудов конъюнктивы при первичном осмотре в 5 недель и в сроки беременности до 22 недель (M±m)

Показатель	ОГ-III (n=87)		ГС-II (n=43)	
	5 недель	до 22 недель	5 недель	до 22 недель
dA(мкм)	15,21±0,37	13,96±1,44	16,32±1,47	14,31±0,87
dV(мкм)	42,39±1,22 [≡]	80,47±1,61 ^{**}	45,34±1,32	41,06±1,21
Кап/мм ²	5,44±0,67 [≡]	11,58±1,24 ^{**}	6,21±0,65	6,48±0,96
A/V	0,31±0,02 [∨]	0,16±0,06 [*]	0,35±0,01	0,34±0,04
Примечание – ∨ p<0,05, ≡ p<0,001 - различия достоверны внутри групп; * p<0,05; ** p<0,001 - различия достоверны между группами в сроки беременности до 22 недель.				

Таблица 14 – Состояние скорости кровотока и агрегационной активности в МЦР при первичном осмотре в 5 недель и в сроки беременности до 22 недель (M±m)

Показатель	ОГ-III (n=87)		ГС-II (n=43)	
	5 недель	до 22 недель	5 недель	до 22 недель
Агрегация в артериолах (баллы)	0,83±0,29 [∨]	2,15±0,27 [*]	0,68±0,07	0,83±0,21
Агрегация в венах (баллы)	0,27±0,25 [≡]	2,16±0,39 ^{**}	0,30±0,01	0,34±0,03
Агрегация в капиллярах (баллы)	0,57±0,37 [≡]	2,77±0,32 [*]	0,51±0,04	0,75±0,09
Скорость кровотока в артериолах мм/с	1,76±0,39	0,88±0,42	1,57±0,32	1,77±0,82

Скорость кровотока в венах мм/с	1,65±0,11 [≍]	0,74±0,14**	1,79±0,14	1,50±0,17
Скорость кровотока в капиллярах мм/с	1,53±0,27	1,12±0,17	1,52±0,36	1,17±0,30
Примечание – [∨] p<0,05, [≍] p<0,001 - различия достоверны внутри групп; * p<0,05; ** p<0,001- различия достоверны между группами в сроки беременности до 22 недель.				

В ОГ-III в отличие от данных первичного осмотра в сроке беременности 5 недель, при обследовании до 22 недель при неизменном диаметре артериол выявлено увеличение диаметра венул ($p<0,001$), увеличение площади капиллярной сети ($p<0,001$) с уменьшением артериовенозного отношения ($p<0,05$). Изменения МЦ произошли при появлении агрегации форменных элементов крови как в артериолах ($p<0,05$) так и в значительно большей степени в венах ($p<0,001$). Затруднение венозного оттока проявлялось значительным уменьшением скорости кровотока в венах ($p<0,001$).

При сопоставлении показателей, характеризующих состояние МЦР у беременных ОГ-III без признаков ПН и беременных ОГ-I в период появления ПН, обусловленной тромбофилией установлены идентичные данные.

Данные соотношения показателей МЦР в ОГ-I и ОГ-III представлены в таблице 15 и 16.

Таблица 15 – Данные морфометрии сосудов конъюнктивы у беременных ОГ-I, ОГ-III и ГС-II ($M\pm m$)

Показатель	ГС-II (n=43)	ОГ	
		ОГ-I (n=24)	ОГ-III (n=87)
dA(мкм)	14,31±0,87	14,78±1,12	13,96±1,44
dV(мкм)	41,06±1,21	78,65±2,21**	80,47±1,61**
Кап/мм ²	6,48±0,96	10,32±1,56	11,58±1,24*
A/V	0,34±0,04	0,17±0,04*	0,16±0,06*
Примечание – Различия достоверны между группами ГС-II и ОГ, * p<0,05; **p<0,001.			

Таблица 16 – Состояние скорости кровотока и агрегационной активности в МЦР у беременных ОГ-I, ОГ-III и ГС-II ($M \pm m$)

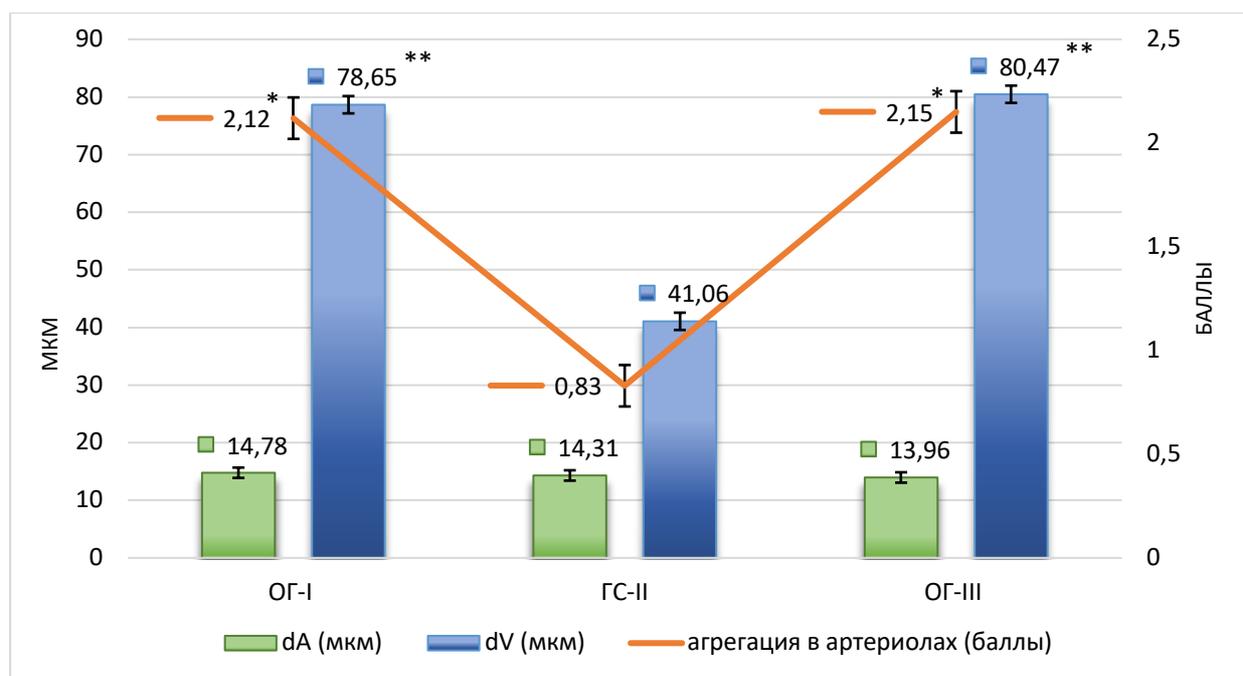
Показатель	ГС-II (n=43)	ОГ	
		ОГ-I (n=24)	ОГ-III (n=87)
Агрегация в артериолах (баллы)	0,83±0,21	2,12±0,21**	2,15±0,27**
Агрегация в венах (баллы)	0,34±0,03	2,12±0,21**	2,16±0,39**
Агрегация в капиллярах (баллы)	0,75±0,09	2,87±0,78*	2,77±0,32*
Скорость кровотока в артериолах мм/с	1,77±0,82	0,82±0,23	0,88±0,42
Скорость кровотока в венах мм/с	1,50±0,17	0,76±0,23*	0,74±0,14*
Скорость кровотока в капиллярах мм/с	1,17±0,30	1,12±0,12	1,12±0,17
Примечание – Различия достоверны между группами ГС-II и ОГ, * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.			

У беременных ОГ-III в период выявления нарушений состояния МЦР по данным БМСБК в сроках беременности до 22 недель без проявлений ПН отмечено уменьшение артериовенозного отношения в 2 раза в отличие от исходных данных и данных беременных ГС-II в аналогичном сроке беременности ($p < 0,05$). Такое же соотношение установлено нами у беременных ОГ-I с признаками ПН, обусловленными тромбофилией, на первом этапе исследования, где показатель артериовенозного отношения был уменьшен в два раза относительно показателя ГС ($p < 0,05$). Таким образом, была выявлена общая закономерность при морфометрии МЦР в ОГ-I и в ОГ-III, при которой важным отличием было отсутствие проявлений ПН в ОГ-III (величина A/V-отношения $0,17 \pm 0,04$ и $0,32 \pm 0,01$ соответственно в ОГ-I и ГС первого этапа исследования, $p < 0,05$; $0,16 \pm 0,06$ и $0,34 \pm 0,04$ соответственно в ОГ-III и ГС-II второго этапа исследования, $p < 0,05$).

При отсутствии изменений приносящего сегмента МЦР в ОГ-III, как и в ОГ-I выявлено увеличение диаметра венул ($80,47 \pm 1,61$, $78,65 \pm 2,21$ и $41,06 \pm 1,21$ мкм,

соответственно в ОГ-III, ОГ- I и ГС-II, при $p<0,001$) с выраженным замедлением в данном сегменте МЦР скорости кровотока ($0,74\pm 0,14$ и $1,50\pm 0,17$ мм/с, соответственно в ОГ-III и ГС-II, $p<0,05$), соответствующим показателю ОГ-I ($0,76\pm 0,23$ мм/с). Нарушения венозного оттока в МЦР у беременных ОГ-III, как и у женщин ОГ-I сопровождались высокой агрегационной активностью в артериолах ($p<0,001$), венах ($p<0,001$), и капиллярах ($p<0,05$). Соотношение величины диаметра артериоловеноулярного звена МЦР и степени агрегации в артериолах в ОГ-I, ОГ-III и ГС-II представлены на рисунке 6.

Отличительной особенностью данных, полученных в ОГ-III в сравнении с ОГ-I было значимое увеличение площади функционирующей капиллярной сети ($p<0,05$), имеющей вероятно компенсаторное значение, связанное с нарушением тонуса отводящего сегмента МЦР [131, 132, 177, 180].



Примечание – * - различие достоверно между ОГ и ГС-II, $p<0,05$; ** - различие достоверно между ОГ и ГС-II, $p<0,001$.

Рисунок 6 – Соотношение величины диаметра артериоловеноулярного звена МЦР и степени агрегации в артериолах в ОГ-I, ОГ-III и ГС-II

При диагностике признаков нарушения МЦ по данным БМСБК в течении 48-72 часов всем беременным ОГ-III проводилось исследование основных параметров системы гемостаза. Данные о состоянии системы гемостаза в ОГ-III и ГС-II при

первичном исследовании в 5 недель и динамического наблюдения до 22 недель представлены в таблице 17. При сопоставлении данных основных параметрах системы гемостаза, различия не были выявлены.

Таблица 17 – Основные показатели системы гемостаза при первичном осмотре в 5 недель и в сроки беременности до 22 недель (M±m)

Показатель	ОГ-III (n=87)		ГС-II (n=43)	
	5 недель	до 22 недель	5 недель	до 22 недель
Прокоагулянтное звено гемостаза				
Протромбиновое время (сек)	13,52±0,22	10,21±0,12	12,36±0,31	12,87±0,34
Протромбиновый показатель по Квику (%)	98,47±3,21	80,25±3,44	94,73±4,26	101,34±4,75
Фибриноген г/л	4,42±2,11	5,82±1,13	3,28±1,25	4,95±3,70
АЧТВ (сек)	34,56±2,14#	23,12±1,15*	34,11±1,22	34,45±1,26
Тромбиновое время (сек)	15,81±1,42#	10,01±0,27*	15,05±0,74	15,76±0,65
Фибринолитическое звено гемостаза				
РФМК (г/л)	6,52±1,29#	24,06±1,17*	5,12±1,18	6,42±1,05
Фибринолитическая активность (%)	12,67±0,48#	26,47±0,25*	12,19±0,27	13,21±0,45
Д-димер (мкг/л)	365,82±30,81#	1670,68±41,20*	344,41±35,63	326,45±38,06
Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза				
Количество тромбоцитов (x10 ⁹ г/л)	368,34±10,48#	170,56±14,80*	348,25±18,41	324,65±21,75
Агрегация с АДФ (%)	65,72±3,31	78,25±6,41	68,12±2,25	62,17±3,24
Агрегация с ристомидином (%)	62,38±3,27	76,34±4,27	66,34±1,16	60,98±2,72
Естественный ингибитор свёртывания				
Антитромбин III (%)	112,13±3,21#	77,21±2,56*	110,54±2,23	105,32±3,21
Примечание – # - p<0,001 - различия достоверны внутри групп;				
* - p<0,001-различия достоверны между группами в сроки беременности до 22 недель.				

На момент появления признаков нарушения МЦ в ОГ-III в сроки беременности до 22 недель в сравнении с исходными показателями выявлены значимые различия, тогда как в ГС-II при отсутствии признаков изменения МЦ, показатели системы гемостаза не менялись в сравнении с исходными данными. Таким образом лишь у беременных ОГ-III в сроке беременности до 22 недель при патологическом изменении состояния МЦР появились признаки тромботической готовности, что характеризовалось изменениями показателей системы гемостаза: укорочением АЧТВ ($p < 0,001$); увеличением РФМК ($p < 0,001$) и Д-димера ($p < 0,001$); уменьшением уровня А-III ($p < 0,001$) при увеличении фибринолитической активности крови ($p < 0,001$). Показатели системы гемостаза у беременных в ОГ-I, ОГ-III и ГС-II представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели системы гемостаза у беременных в ОГ-I, ОГ-III и ГС-II ($M \pm m$)

Показатель	ГС-II (n=43)	ОГ	
		ОГ-I (n=24)	ОГ-III (n=87)
Прокоагулянтное звено гемостаза			
Протромбиновое время (сек)	12,87±0,34	10,20±0,13	10,21±0,12
Протромбиновый показатель по Квику (%)	101,34±4,75	84,95±4,46*	80,25±3,44**
Фибриноген г/л	4,95±3,70	5,92±1,21	5,82±0,13
АЧТВ (сек)	34,45±1,26	23,43±1,07**	23,12±1,15**
Тромбиновое время (сек)	15,75±0,65	10,03±0,21**	10,01±0,27**
Фибринолитическое звено гемостаза			
РФМК (г/л)	6,42±1,05	24,36±1,05**	24,06±1,17**
Фибринолитическая активность (%)	13,21±0,45	22,41±0,09**	26,47±0,25**
Д-димер (мкг/л)	326,45±38,06	1560,71±32,82**	1670,68±41,20**
Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза			
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ г/л)	324,65±21,75	187,36±14,51	170,56±14,80
Агрегация с АДФ (%)	62,17±3,24	#29,07±2,43**	78,25±6,41
Агрегация с ристомидином (%)	60,98±2,72	#31,87±1,58**	76,34±4,27

Естественный ингибитор свёртывания			
Антитромбин III (%)	105,32±3,21	80,21±2,46**	77,21±2,56**
Примечание – Различия достоверны между ГС-II, ОГ-I и ОГ-III, * - p<0,005; ** - p<0,001; различия достоверны внутри ОГ, # - p<0,001.			

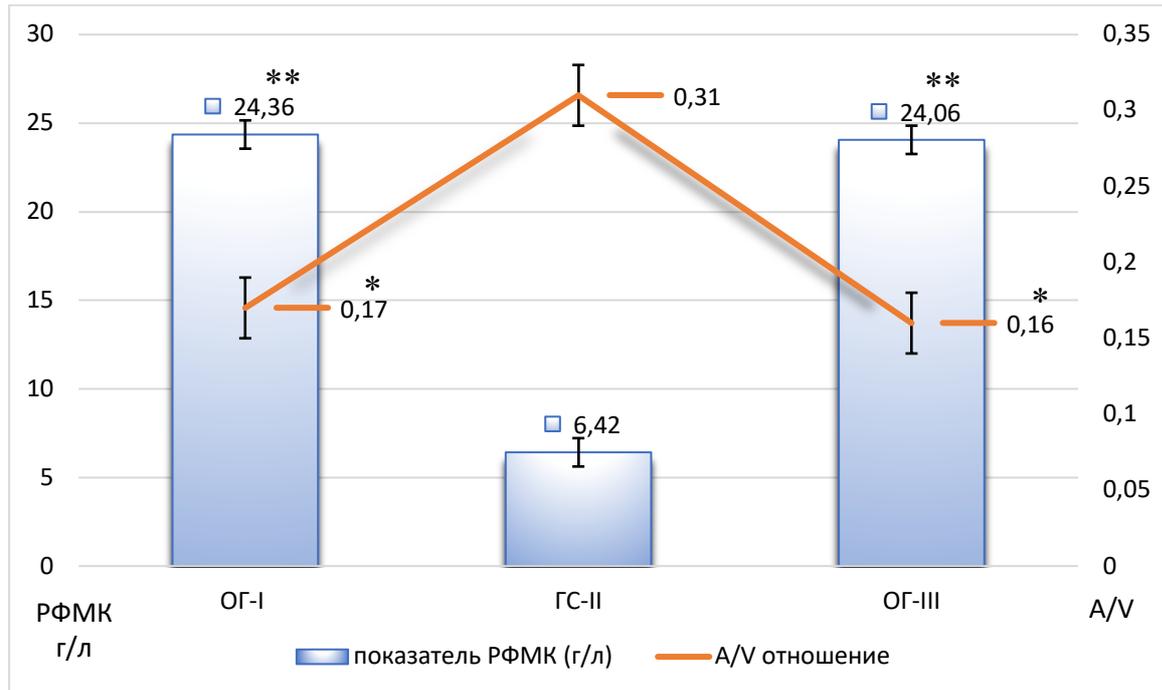
При проведении сравнительного анализа установлена закономерность, аналогичная выявленной между ОГ-I и ГС на первом этапе исследования.

Выявленные у беременных ОГ-III признаки тромботической готовности как и у беременных ОГ-I характеризовались укорочением АЧТВ (p<0,001), увеличением показателей РФМК (p<0,001) и Д-димера (p<0,001) и уменьшением уровня антитромбина А III (p<0,05). Единственным различием между показателями ОГ-I и ОГ-III была выраженность агрегационной активности (p<0,001). Данный показатель не отличался в ОГ-III от ГС-II и даже имел тенденцию к повышению в отличие от ОГ-I, где он был значимо низким относительно ГС (p<0,001).

Происходит закономерное уменьшение основного физиологического ингибитора коагуляционных факторов – А-III. Активация фибринолиза и эндогенных антикоагулянтных факторов является механизмом сдерживания внутрисосудистого свертывания крови, но при длительном действии клинического фактора, которым является беременность, происходит истощение защитных механизмов с развитием сосудистой катастрофы основным клиническим проявлением которой является ПН, приводящая к неблагоприятному исходу беременности в различные её сроки [41, 46, 136, 172, 195, 206, 267, 276]. Признаки тромботической готовности в системе МЦ и системе гемостаза у беременных ОГ-III в сроке до 22 недель развивались при отсутствии проявлений ПН. В данном сроке беременности никаких различий в течении беременности и результатах УЗИ и доплерометрии выявлено не было между беременными ОГ-III и ГС-II.

При проведении корреляционного анализа нами установлена прямая положительная связь между показателями РФМК и признаками агрегации в артериолах (r = +0,75) и венолах (r = +0,89) у беременных в ОГ-III на период высокого риска развития тромботической ситуации. Соотношение тонуса артериоловеноулярного сегмента МЦР и одного из показателей паракоагуляции

(РФМК) представлено на рисунке 7.

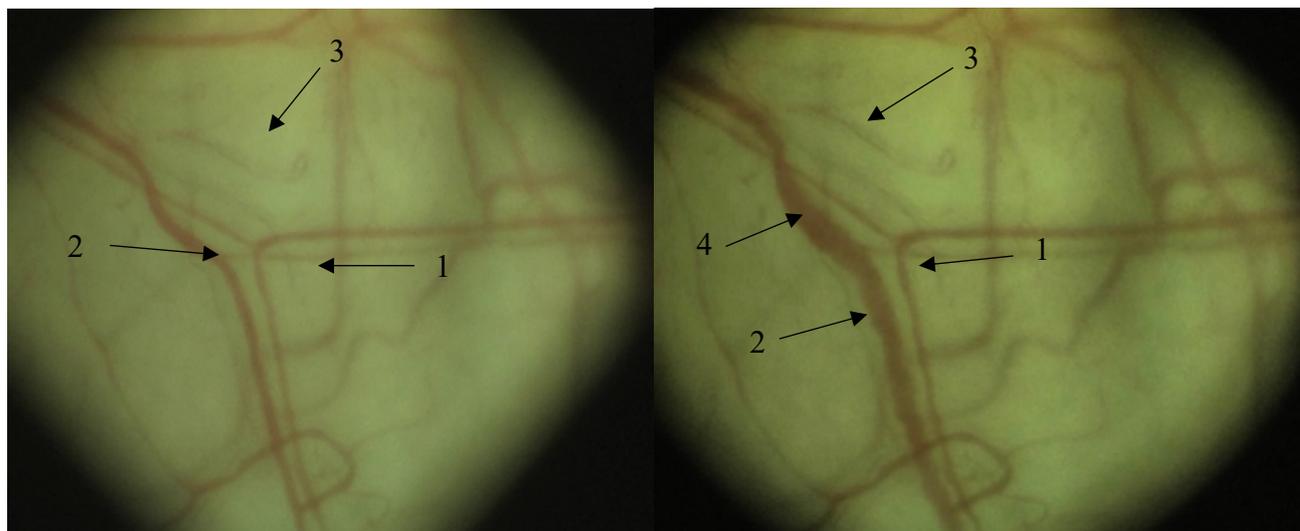


Примечание — * - различие достоверно между ОГ и ГС-II, $p < 0,05$; ** - различие достоверно между ОГ и ГС-II, $p < 0,001$.

Рисунок 7 – Соотношение величины артериовенозного отношения и показателя РФМК у беременных ОГ-I, ОГ-III и ГС-II

Таким образом, при анализе состояния МЦР у беременных ОГ-III выявлена атоническая форма нарушения МЦ [131]. Динамическое использование БМСБК с интервалом в 2 недели позволило выявить нарушения МЦ на начальном этапе их развития в различные сроки беременности до 22 недель. Выявлен ключевой признак тромботической готовности в МЦ: нарушение венозного оттока; агрегатное состояние форменных элементов крови во всех звеньях МЦР; медленный кровоток [131, 136, 209, 213]. Претромботическая стадия у беременных ОГ-III подтверждена данными о состоянии системы гемостаза, характерными для реализации процесса тромбообразования в МЦ.

На рисунке 8 представлено изображение фрагмента МЦР в сроке беременности 7-8 недель и в период выявления нарушений МЦР в сроке беременности 20 недель.



Фрагмент А

Фрагмент В

Примечание – Фрагмент А: 1-артериола ($d=14,65$ мкм), 2-венула ($d=43,65$ мкм), 3-число функционирующих капилляров-6 на 1мм^2 конъюнктивы. Фрагмент В: 1-артериола ($d=15,21$ мкм), 2-венула ($d=86,43$ мкм), 3-число функционирующих капилляров-10 на 1мм^2 конъюнктивы, 4-признаки агрегации в МЦ – 3 балла.

Рисунок 8 – Изображение участка конъюнктивы при 96-кратном увеличении у беременной в 7-8 недель (А) и 20 недель (В) из ОГ-III

Развитие тромботической ситуации в органе, имеющем обширную микрососудистую сеть, неизбежно приведёт к нарушению его функции. Состояние МЦР в области плацентарного ложа имеет ключевое значение для течения и исхода беременности от периода nidации плодного яйца и до срока родов [25, 32, 51, 83, 90, 116, 117, 124, 129, 136, 161, 180, 197, 258, 260]. Можно предполагать, что у беременных ОГ-III длительность действия возникших нарушений неизбежно приведёт к развитию проявлений ПН. Основанием для данного суждения являются идентичные признаки нарушения состояния МЦР и параметров системы гемостаза у беременных ОГ-III (без проявлений ПН) и беременных ОГ-I (с проявлениями ПН в связи с тромбофилией).

Поскольку отбор в основную группу второго этапа исследований (ОГ-III) проводился на основании неблагоприятного исхода предыдущей беременности, а выявленные изменения МЦР и показателей системы гемостаза свидетельствовали о высокой вероятности развития тромботической ситуации в системе МЦ, важной составляющей обследования явилась оценка генетических и приобретенных факторов тромбогенного риска. Сравнительный анализ проведен между 84

беременными из числа ОГ-III и 43 беременными ГС-II с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе.

Женщины с приобретённой и наследственной тромбофилией составляют группу высокого риска тромботических и гестационных осложнений, таких как: привычная потеря беременности раннего срока; синдром потери плода; ПЭ; ПОНРП; проявлений внутриутробной гипоксии и задержки роста плода [2, 10, 31, 32, 90, 95, 121, 136, 215, 218, 226, 288].

Беременность может способствовать проявлению генетического дефекта, так как при ней развиваются следующие особенности: повышение коагуляционного потенциала крови; подавление фибринолиза; снижение содержания и активности естественных антикоагулянтов крови; повышение функциональной активности тромбоцитов [2, 13, 24, 31, 84, 90, 113, 178, 232, 263, 267]. Эти изменения, имея важное значение для предотвращения кровотечения в родах, при наличии врожденной генетической предрасположенности к развитию тромбозов, провоцируют возникновение сосудистой катастрофы в сосудах плаценты в связи с развитием микротромбообразования. Низкое сосудистое сопротивление в плаценте и медленный кровоток в них являются ключевым моментом в обеспечении хорошего кровоснабжения хориона и плода, но при этом создаются условия высокого риска тромбообразования. Таким образом беременность является уникальным тестом на наличие скрытой тромбофилии, при которой она манифестирует в виде типичных акушерских осложнений [2, 121, 136, 160, 184, 204, 240, 257, 288]. Наряду с микротромбообразованием установлено неблагоприятное влияние тромбофилии на процессы инвазии и дифференцировки трофобласта, что в дальнейшем приводит к развитию ПН [109 - 111, 140, 161, 172, 210, 218, 259, 282].

При тромбофилии готовность к развитию тромботической ситуации охватывает все сосудистые зоны организма беременной, приводя подчас к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как тромбоз магистральных сосудов и развитие HELLP – синдрома [72, 136, 137, 142, 187, 197, 265].

Помимо изученных признанных генетических форм тромбофилии, в

последние годы уделяется особое внимание ассоциации гестационных осложнений с комбинацией различных сочетаний полиморфных генов. Вероятность развития клинической ситуации, связанной с тромбозом, увеличивается у пациенток с многочисленными генетическими дефектами, усиливается длительностью влияния клинического фактора (беременностью), кратностью воздействия (число неудач беременности), зависит от управляемости ситуации (медикаментозная терапия).

Многообразие вариантов генетических дефектов, способных привести к неблагоприятному исходу беременности диктует необходимость их дальнейшего исследования [111, 122, 125, 168, 185, 208, 223, 228, 282, 289]. Диагностика тромботической готовности у данной категории беременных при условии использования антикоагулянтной терапии способна в значительной степени повлиять на исход беременности [21, 51, 65, 95, 116, 155, 252, 266, 270, 283, 284].

Поскольку, у беременных ОГ-III предполагался как возможный и был подтверждён в период настоящей беременности, а у женщин ГС-II предполагался, но был исключён механизм микротромбообразования, нами проведен анализ результатов генетического исследования факторов тромботического риска. Результаты частоты генотипов и аллелей у групп сравнения представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 – Частота генотипов у беременных групп исследования ОГ-III и ГС-II (M±m%)

Группы исследования	Генотип		
F2 (20210 G>A)			
	G/G	G/A	A/A
ОГ-III n=84	72(85,71±9,26)	10(11,90±3,45)	2(2,38±1,54)
ГС-II n=43	41(95,35±9,76)	2(4,65±2,16)	0(0,00±8,51)
F5 (1691 G>A)			
	G/G	G/A	A/A
ОГ-III n=84	61(72,62±8,52)	18(21,43±4,63)**	5(5,95±2,44)
ГС-II n=43	42(97,67±9,88)	1(2,33±1,52)	0(0,00±8,51)
FGB (455 G>A)			
	G/G	G/A	A/A

Группы исследования	Генотип		
	ОГ-III n=84	19(22,62±4,76)**	47(55,95±7,48)**
ГС-II n=43	41(95,35±8,63)	2(4,65±2,16)	0(0,00±8,51)
PAI-1 (5G/4G)			
	5G/5G	5G/4G	4G/4G
ОГ-III n=84	9(10,71±3,27)**	44(52,38±7,24)**	31(36,90±6,07)**
ГС-II n=43	35(81,39±9,02)	8(18,60±4,31)	0(0,00±8,51)
ITGA2 (807 C>T)			
	C/C	C/T	T/T
ОГ-III n=84	24(28,57±5,34)**	39(46,43±6,81)**	21(25,00±5,00)*
ГС-II n=43	39(90,70±9,52)	4(9,30±3,05)	0(0,00±8,51)
ITGB3 (176 T>C)			
	T/T	T/C	C/C
ОГ-III n=84	38(45,23±6,73)**	29(34,52±5,87)	17(20,24±4,50)*
ГС-II n=43	36(83,72±9,15)	7(16,28±4,03)	0(0,00±8,51)
MTHFR (665 C>T)			
	C/C	C/T	T/T
ОГ-III n=84	39(46,43±6,81)**	31(36,90±6,07)	14(16,67±4,08)
ГС-II n=43	35(81,31±9,02)	6(13,95±3,73)	2(4,65±2,15)
MTRR (A66 A>G)			
	A/A	A/G	G/G
ОГ-III n=84	50(59,52±7,71)	28(33,33±5,77)	6(7,14±2,67)
ГС-II n=43	35(81,39±9,02)	7(16,28±4,03)	1(2,32±1,52)
* Различия достоверны между ОГ и ГС (p<0,05).			

Таблица 20 – Частота аллелей у беременных групп исследования ОГ-III и ГС-II (M±m%)

Группы	Аллели	
	F2 (20210 G>A)	
	20210G	20210A
ОГ-III n=84	154(91,66±9,57)	14(8,33±2,89)
ГС-II n=43	84(97,67±9,88)	2(2,33±1,53)
F5 (1691 G>A)		
	1691 G	1691 A

Группы	Аллели	
ОГ-III n=84	140(83,33±9,13)	28(16,67±4,08)**
ГС-II n=43	85(98,84±9,94)	1(1,16±1,08)
FGB (455 G>A)		
	455G	455A
ОГ-III n=84	85(50,59±7,11)**	83(49,40±7,07)**
ГС-II n=43	84(97,67±9,88)	2(2,32±1,52)
PAI-1 (5G/4G)		
	5G	4G
ОГ-III n=84	62(36,90±6,07)**	106(63,09±7,94)**
ГС-II n=43	78(90,70±9,52)	8(9,30±3,05)
ITGA2 (807 C>T)		
	807 C	807 T
ОГ-III n=84	87(51,79±7,20)**	81(48,21±6,94)**
ГС-II n=43	82(95,35±9,76)	4(4,64±2,16)
ITGB3 (176 T>C)		
	176T	176C
ОГ-III n=84	105(62,50±7,91)	63(37,50±6,12)**
ГС-II n=43	79(91,86±9,58)	7(8,14±2,85)
MTHFR (665 C>T)		
	665C	665T
ОГ-III n=84	109(64,88±8,05)	59(35,12±5,93)**
ГС-II n=43	76(88,37±9,40)	10(11,63±3,41)
MTRR (A66 A>G)		
	66A	66G
ОГ-III n=84	128(76,19±8,73)	40(23,81±4,88)
ГС-II n=43	77(89,53±9,46)	9(10,46±3,23)
* Различия достоверны между ОГ и ГС (p<0,05).		

При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей фактора V Leiden (1691 G>A) в изучаемых группах в ОГ-III выявлено снижение частоты нормальных гомозигот, значимое повышение количества гетерозигот в 9,20 раз относительно ГС (p<0,001) с увеличением частоты мутантной аллели (p<0,001). При сравнении частот генотипов в сравниваемых группах с использованием критерия χ^2

установлен значимый уровень влияния данного фактора на развитие микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 11.649, с поправкой Йейца 10.072, $p < 0,001$). При сопоставлении с данными анамнеза гомозиготное носительство отмечено у беременных ОГ-III с указанием в анамнезе на ПОНРП - 2, тромбоз глубоких вен - 2, прерывание беременности в 28 недель в связи с ПЭ тяжелой степени в 1 случае.

Мутация в гене F2 (20210 G>A) приводит к возрастанию концентрации протромбина и усиливает образование тромбина. По принципу обратной положительной связи активируется коагуляционный каскад, приводящий к стимуляции образования фибрина. Частота мутации F2 в Европе достигает 3%. У пациенток с венозными тромбоэмболиями мутация F2 встречается от 4 до 8% случаев. Риск сердечно-сосудистых заболеваний в случае полиморфизма F2 возрастает в 4 раза в сочетании с мутацией V Leiden и увеличивается в 40 раз в сочетании с курением [168]. Данный полиморфизм наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект, может быть реализован даже при наличии одной копии повреждённого гена [21, 32, 43, 46, 66, 74, 75, 82, 90, 116, 121, 171, 203, 206, 208, 278]. Носителями патологического аллеля в гене F2 (20210 G>A) в ОГ-III были $8,33 \pm 2,89\%$ женщин в сравнении с ГС-II, где данный показатель составил $2,33 \pm 1,53\%$. При сравнении частот генотипов в сравниваемых группах с использованием критерия χ^2 не установлено влияние данного фактора на развитие микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 2.692, с поправкой Йейца 1.799, $p > 0,05$). Среди обследованных нами женщин случаев сочетания мутаций F2 и мутаций V Leiden выявлено не было.

Наиболее значимые различия между ОГ-III и ГС-II нами отмечены при анализе частоты мутаций в генах: FGB (455 G>A); PAI-1 (675 5G>4G); ITGA2 (807 C>T). Ген FGB кодирует аминокислотную последовательность β -цепи фибриногена. Значимость гиперфибриногенемии в развитии тромбозов очевидна, а при наличии патологического аллеля 455A увеличивается в 3 раза [21, 46, 170, 175, 215, 227]. При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей фактора FGB установлено значимое различие между ОГ-III и ГС-II в частоте патологического аллеля

($p < 0,001$), гомозиготного ($p < 0,05$) и гетерозиготного ($p < 0,001$) носительства. Частота нормального генотипа в ГС-II была выше в 4,21 раза ($p < 0,001$). Применяя критерий χ^2 нами установлено значимое влияние данного фактора на вероятность развития микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 60.360, с поправкой Йейца 57.477, $p < 0,001$).

Ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) является одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови, играя важную роль в процессе фибринолитического контроля при беременности, как фактора маточно-плацентарной циркуляции. При носительстве патологического аллеля доказана связь с развитием: патологии инвазии трофобласта на ранних сроках беременности; ПЭ тяжёлой степени; ПН с задержкой роста внутриутробного плода; антенатальной гибелью плода; тромбозом глубоких вен [21, 32, 43, 46, 66, 74, 75, 82, 169, 170, 188, 231, 262, 274, 279, 287]. Из данных, представленных в таблице 20 частота патологического аллеля в ОГ-III в сравнении с ГС-II была выше в 6,78 раз ($p < 0,001$), при высокой частоте гомозиготного носительства ($p < 0,001$), а так же при увеличении в 2,82 раза ($p < 0,001$) частоты гетерозиготного носительства. Нормальный генотип 5G/5G нами отмечен в ГС-II в 7,60 раз чаще ($p < 0,001$) чем в ОГ-III. Применяя критерий χ^2 установлено значимое влияние данного фактора на вероятность развития микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 62.752, с поправкой Йейца 59.669, $p < 0,001$).

Ген ITGA2 кодирует белок интегрин λ_2 - мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, в том числе и тромбоцитов. Патологический аллель T (гомозиготный тип T/T) ассоциируется с увеличением скорости агрегации тромбоцитов, что является фактором риска тромбофилии. Патологические аллели генов ITGA2 и ITGB3 (ассоциируется с изменением свойств тромбоцитарного рецептора фибриногена) приводят к устойчивости пациента к профилактической терапии аспирином [166, 192, 219, 220, 244]. Данные, представленные в таблицах 19 и 20, свидетельствуют в пользу возможной роли гена ITGA2 в развитии тромботической ситуации при

беременности. Частота патологического аллеля 807Т была выше в ОГ-III в 10,37 раз ($p < 0,001$) при значимом превышении как гомозиготного ($p < 0,05$), так и гетерозиготного ($p < 0,001$) относительно ГС-II. Частота нормального генотипа в ГС-II была выше в 3,17 ($p < 0,001$) раза. Применяя критерий χ^2 установлено значимое влияние данного фактора на вероятность развития микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 43.912, с поправкой Йейца 41.462, $p < 0,001$). Применяя критерий χ^2 установлено значимое влияние фактора ITGB3 на вероятность развития микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 17.321, с поправкой Йейца 15.775, $p < 0,001$).

При анализе вариантов генотипа генов регулирующих фолатный цикл (табл. 20) отмечено увеличение частоты патологического аллеля 665Т гена MTHFR (665 С>Т) в 3,02 раза ($p < 0,001$). Применяя критерий χ^2 установлено значимое влияние данного фактора на вероятность развития микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 14.301, с поправкой Йейца 12.899, $p < 0,001$). Установлено значимое влияние фактора MTRR на вероятность развития микротромбообразования в МЦР (значение критерия χ^2 равно 6.147, с поправкой Йейца 5.198, $p < 0,01$). Гомозиготное носительство по трём представленным в таблице 19 генам фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTR) отмечено у 23 ($27,38 \pm 5,23\%$) и 3 ($6,98 \pm 2,64\%$) женщин соответственно ОГ-III и ГС-II ($p < 0,001$).

При сопоставлении с данными анамнеза обращало внимание то, что наиболее грозные осложнения беременности выявлены при сочетании гомозиготного носительства PAI-1 (4G/4G) в сочетании с гетерозиготным носительством по любому из генов: FGB (G/A); ITGA2 (807 С/Т); ITGB3 (176 Т/С); F5 (1691 G/A), что соответствует ранее проведенным исследованиям [21, 32, 43, 46, 66, 90, 169, 188, 262, 274, 279]. Такое сочетание патологических генотипов имела 31 ($36,90 \pm 6,07\%$) женщина ОГ-III ($p < 0,001$). Случаев гомозиготного носительства PAI-1 в ГС-II отмечено не было. Гетерозиготное носительство PAI-1 (5G/4G) в сочетании как с гомозиготным, так и с гетерозиготным носительством вышеперечисленных генов, так же ассоциируется с высоким тромботическим риском, приводящим к

неблагоприятному исходу беременности [21, 136, 141, 142, 169, 188, 241, 274]. По результатам исследования, проведенного нами такой вариант патологического генного полиморфизма, имели 44 ($52,38 \pm 7,24\%$) женщин ОГ-III ($p < 0,001$) в сравнении с ГС-II, где подобный генный полиморфизм отмечен у 8 ($18,60 \pm 4,31\%$) женщин. Мультигенное носительство сочетания патологических аллелей генов PAI-1, FGB, ITGA2 отмечено нами у 60 женщин ОГ-III ($71,43 \pm 8,45\%$) в отличие от ГС-II, где такое сочетание выявлено у 4 ($9,30 \pm 3,05\%$) женщин ($p < 0,001$). Применяя критерий критерия χ^2 установлено значимое влияние данного фактора на тромбообразование в МЦР (значение критерия χ^2 равно 43.912, с поправкой Йейца 41.462, $p < 0,001$). При анализе частоты генотипов и аллелей между женщинами ОГ-III и ГС-II в генах F7, PROC и MTR различий выявлено не было. Гомозиготное носительство в ОГ-III нами отмечено в генах: F7 (10976 G>A) у 16 (19,05%); PROC-протеин C (2014,3 G>A) у 7 (8,33%); MTR (A>G) у 6 (7,14%) женщин. Гетерозиготное носительство отмечено в ОГ-III и ГС-II в генах: F7 (10976 G>A) у 15 (17,86%) и 4 (9,30%); PROC-протеин C (2014,3 G>A) у 12 (14,28%) и 3 (8,82%); MTR (A>G) у 11 (13,09%) и 3 (8,82%) женщин.

Среди факторов, влияющих на состояние системы гемостаза гомозиготное носительство отмечено в ОГ-III в генах: GpVI (T683C C>T) тромбогенный гликопротеин 6 у 6 женщин (7,14%); эндотелиальная NO-синтаза – NOS3(e) – (G894T G>T) у 14 (16,67%); ангиотензинпревращающий фактор – ACE (I>D) у 9 (10,71%); альдостеронсинтаза – CYP11B2 (C-344T C>T) у 5 (5,95%); ангиотензиноген – AGT (T9543C T>C) у 1 (1,19%); циклооксигеназа 2 – COX2 (G-756c C>G) у 3 (3,57%) женщин. Гетерозиготное носительство соответственно в ОГ-III и ГС-II отмечено в генах: GpVI (T683C C>T) у 14 (16,67%) и 1 (2,32%); эндотелиальная NO-синтаза – NOS3(e) – (G894T G>T) у 11 (13,09%) и 2 (4,65%); ангиотензинпревращающий фактор – ACE (I>D) у 9 (10,71%) и 1 (2,32%); альдостеронсинтаза – CYP11B2 (C-344T C>T) у 7 (8,33%) и 1 (2,32%); ангиотензиноген – AGT (T9543C T>C) у 7 (8,33%) и 1 (2,32%); циклооксигеназа 2 – COX2 (G-756c C>G) у 11 (13,09%) и 2 (4,65%) женщин.

В сочетании с антифосфолипидными антителами формируется ещё больший

тромботический потенциал [1, 2, 7, 121, 140, 164, 166, 231, 237, 253, 273]. Среди женщин ОГ-III антифосфолипидный синдром подтвержден в 2 случаях, в каждом при сочетании с гомозиготным носительством PAI-1 (4G/4G) и наличием патологического аллеля в генах FGB и ITGA2. При сопоставлении с данными анамнеза у каждой из беременных отмечено по 2 эпизода антенатальной гибели плода после 22 недель. Уровень гомоцистеина более 12,6 мкмоль/л (от 12,6 до 20) диагностирован у 8 женщин ОГ-III, что в сочетании с патологическим генотипом является дополнительным фактором вероятности реализации тромботического риска [57, 98, 140, 148, 175, 181, 280, 289]. Из числа женщин ОГ-III 67 (79,76%) соответствовали общепризнанным критериям тромбофилии. У 20,24% из числа женщин ОГ-III, прошедших генетическое исследование) отсутствовали общепринятые критерии тромбофилии, но выявлены признаки тромботической готовности в МЦР и признаки высокого тромботического риска при исследовании основных параметров системы гемостаза. У данной категории беременных ОГ-III (20,24%) можно предполагать наличие так называемых «новых» тромбофилий, поиску и доказательству роли которых в развитии нарушений течения беременности посвящены многочисленные исследования [169, 170, 188, 232, 241, 262, 274, 279, 287].

Носительство патологического аллеля в генах, влияющих на различные звенья системы гемостаза при мультигенном носительстве, может рассматриваться как фактор высокого тромботического риска при беременности. Попадая в «генетические сети» при условии длительно действующего фактора (беременность) система гемостаза не способна преодолеть нарушенное равновесие, что реализуется развитием ПН в связи с развитием процесса тромбообразования в сосудах плацентарного ложа, предопределяя неблагоприятный исход беременности [43, 90, 101, 111, 118, 125, 151, 176, 217, 228, 282, 286, 288].

Поскольку женщин в ОГ-III отбирали на основе наличия факторов высокого риска развития тромбофилии, выявление признаков нарушения венозного оттока и агрегатного состояния форменных элементов крови в системе МЦ, а также признаков развития хронического диссеминированного внутрисосудистого

свертывания крови, расценивали как тромботическую готовность, способную привести к сосудистой катастрофе [15]. С момента выявления тромботической готовности у беременных ОГ-III использовали антикоагулянтную терапию надропарином кальция. Для коррекции дозировки также использовали в качестве скринингового БМСБК. При использовании эффективной терапии нормализация основных показателей МЦ происходила в срок- 2 недели. Нормативные показатели в системе МЦ при контроле с интервалом через 2 недели до срока родов, явились основанием для проведения терапии надропарином кальция в непрерывном режиме.

Поскольку из числа женщин ОГ-III терапию надропарином кальция получали 60 беременных и не получали 27, важным явился анализ исхода беременности в обеих группах. Из числа женщин получавших НМГ в 56 (93,33%) случаях произошло завершение беременности родами в срок, при этом только в 3-х случаях (5,00%) отмечены явления ПЭ умеренной степени. Необходимо особо отметить, что ни в одном случае не выявлено нарушений маточно-плацентарного кровотока, задержки роста плода и мекониального окрашивания околоплодных вод. У 4 (6,67%) женщин произошло прерывание беременности в сроках до 12 недель. В группе беременных (n=27), отказавшихся по различным причинам от проведения антикоагулянтной терапии отмечалась противоположная картина исхода беременности. В связи с отказом от использования НМГ беременные получали традиционную терапию коррекции ПН: курантил (дипиридамола, фирма-производитель: «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) и трентал (пентоксифиллин, фирма-производитель: SANOFI-AVENTIS, Индия) [69, 106, 112].

У 6 (22,22%) беременных произошли роды в срок, во всех случаях сопровождались признаками ПН. В 4-х случаях проведено экстренное оперативное родоразрешение в связи с патологическими характеристиками КТГ в родах. В 2-х случаях произошло родоразрешение через естественные родовые пути, отмечено мекониальное окрашивание околоплодных вод. Масса плодов при рождении колебалась от 2400 до 3200 г. Оценка по шкале Апгар при рождении

соответствовала 7-9 баллов. У 4-х (14,81%) беременных потребовалось прерывание беременности в сроки 34-37 недель в связи с развитием декомпенсированной формы ПН. В 3-х (11,11%) случаях потребовалось прерывание беременности в связи с развитием ПЭ тяжёлой степени в сроки беременности 32-36 недель, 2 случая из которых были повторной тяжёлой ПЭ. В первом триместре произошло самопроизвольное прерывание беременности у 14 (51,85%), при этом у 7 имел место четвёртый случай самопроизвольного прерывания беременности раннего срока. Оперативное родоразрешение среди женщин, отказавшихся от проведения терапии НМГ, выполнено в 11 (40,74%) случаях при явлениях ПН.

В ГС-II произошло завершение беременности родами в срок у 36 (83,72%) женщин, из их числа в 7-и случаях выполнено оперативное родоразрешение по причинам не связанным с ПН. У 7-и женщин произошли преждевременные роды связи с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроках беременности от 35 до 37 недель, из их числа в одном случае проведено оперативное родоразрешение по причине не связанной с ПН. Признаков асфиксии новорождённого при родоразрешении в ГС-II не отмечено.

Многими исследователями проблемы тромботической микроангиопатии во время беременности, повторная тяжёлая ПЭ, как и четвёртое и более самопроизвольное прерывание беременности раннего срока отнесены к тромбофилии [136, 162, 174, 185, 207, 229, 283].

Надропарин кальция в ОГ-III (n=60) использовали начиная с различных сроков первой половины беременности на основании данных БМСБК о патологических характеристиках состояния МЦР конъюнктивы. Во всех случаях в первой половине беременности использовалась профилактическая доза надропарина кальция 0,3-0,4 мл (2850-3800 МЕ анти-Ха) в непрерывном режиме. В различные сроки второй половины беременности основываясь на данных БМСБК о появлении патологических характеристик состояния МЦР переходили на лечебную дозу в зависимости от массы тела беременной, продолжая терапию в непрерывном режиме до срока родов. Антикоагулянтная терапия отменялась за 1-7 дней до родоразрешения. При длительном использовании надропарина кальция нами не

отмечено случаев побочных эффектов, аллергических реакций и патологической кровопотери в родах. Контроль показателей гемостаза при проведении антикоагулянтной терапии осуществляли через 10 дней от момента назначения надропарина кальция, далее с интервалом через 4 недели (определяли количество тромбоцитов, АЧТВ, РФМК).

Выявление у беременных ОГ-III изменений состояния МЦ и состояния основных параметров системы гемостаза в I половине беременности, с развитием признаков ПН (ОГ-III, n=27) в полной мере согласуются с определением тромбофилии, основными патофизиологическими проявлениями которой являются тромботическая готовность, приводящая к развитию тромбоза и сосудистой катастрофы с последующими проявлениями органной дисфункции [15]. Понятие тромботической готовности объединяя в себе лабораторно выявленную гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, признаки нарушения венозного оттока и агрегатного состояния элементов крови по сути является доклинической стадией, предшествуя органным проявлениям, в данном случае признакам ПН и органной дисфункции (ПЭ) [15].

Диагностика у беременных высокого риска развития тромбофилии состояния тромботической готовности при условии своевременно использованной антикоагулянтной терапии открывает большие возможности в улучшении исхода беременности у женщин группы высокого тромбогенного риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе является одной из актуальных проблем акушерской практики. Всё большее внимание отечественных и зарубежных исследователей привлекает ассоциация неблагоприятного исхода предыдущей беременности с факторами тромбогенного риска, обусловленного генетическими и приобретёнными формами тромбофилии [2, 14, 44, 46, 62, 80, 90, 136, 266, 282, 289].

Генетические и приобретённые формы тромбофилии манифестируют в виде типичных гестационных осложнений: отслойки хориона (11,5%); синдрома потери плода (39,1%); тяжёлой преэклампсии (18,2%); отслойки нормально расположенной плаценты (13,65%) и др. Свыше 52% женщин с акушерскими осложнениями несут в себе тромбофилические дефекты [46, 166, 217, 223, 252, 287]. Беременность является уникальным тестом на скрытую тромбофилию, способствуя её клиническому проявлению в различные сроки беременности в связи с влиянием на: процесс имплантации плодного яйца, формирования и роста ветвистого хориона; функционального состояния эндотелия; активации провоспалительного ответа; формирования прокоагулянтного потенциала свёртывающей системы крови [10, 31, 43, 46, 55, 62, 136, 160, 167, 185, 257].

Результаты проведённых исследований подтверждают связь условий микроциркуляции, реологии крови, уровня ангиогенных факторов и прокоагулянтов. Нарушение нормального кровотока в первом триместре беременности приводит к развитию тромбинемии в микроциркуляции, а это в свою очередь ведёт к нарушению созревания ветвистого хориона. Тромбирование сосудов, питающих формирующееся плацентарное ложе, способно приводить к ранней привычной потере беременности. В поздние сроки задержка развития хориона усугубляется влиянием изменения реологии крови и её коагуляционного потенциала. Длительность воздействия приводит к эндотелиопатии и нарушению перфузии хориона, тромбированию сосудов плацентарного ложа и полному блоку микроциркуляции [41, 46, 136, 172, 187, 195, 206, 267, 276].

Среди женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе,

ассоциированным с тромботическим риском, материнская тромбофилия выявляется до 75%, из их числа: с преждевременной отслойкой плаценты у 80%; с венозной тромбэмболией у 100%; с антенатальной гибелью плода у 75%; с повторной ПЭ у 96,4% [10, 41, 46, 48, 90, 95, 136, 201, 228, 275, 277].

Генетическая предрасположенность не означает обязательной реализации макро – и микротромбоза во время беременности [6, 80, 90, 121, 157, 169, 242, 244, 272]. Решение проблемы профилактики нарушений течения беременности у носителей постоянных и приобретённых факторов тромбогенного риска представляет более сложную проблему в связи с длительностью периода беременности и возможностью реализации тромбоза в любые её сроки. Дорогостоящие тест-системы и оборудование для лабораторной диагностики, сложности в интерпретации полученных результатов с учетом специфической адаптации системы гемостаза к беременности, сложности выбора сроков проведения лабораторных исследований способны привести к неудачам исхода беременности. Особую ценность приобретают результаты научных исследований по поиску маркеров тромбинемии, тромбогенной опасности, тромбогенной готовности [46, 74, 79, 80, 90, 101, 118, 123, 184, 208, 2118, 238, 288].

Метод БМСБК позволяет открыть «информационное окно» в сосудистую систему человека и позволяет проводить непосредственную морфометрию МЦР, давать оценку процессам МЦ и до некоторой степени оценивать состояние тканевого окружения. [4, 131].

Состояние МЦ играет ключевую роль для благоприятного завершения беременности начиная с момента подготовки эндометрия к предстоящей беременности, периода nidации плодного яйца, развития эмбриона и завершается созданием благоприятных условий для развития плода на всех последующих этапах беременности [8, 73, 109, 138, 177, 178, 248]. Во время беременности происходят процессы аутогемодилуции, увеличения объёма циркулирующей крови (ОЦК), новообразования сосудистого русла, изменения коагуляционного потенциала крови. Эти физиологические механизмы направлены на обеспечение благоприятного исхода беременности, являясь главными составляющими

состояния МЦ. Процессы противоположной направленности такие как, изменение реологии крови с развитием гемоконцентрации, активация коагуляционного потенциала крови, снижение ее фибринолитической активности, нарушение тонуса сосудов с депонированием крови в веноулярном компоненте при условии низкого сосудистого сопротивления и медленного кровотока в зоне плацентарного ложа способно привести к неблагоприятному исходу беременности в связи с активацией процессов внутрисосудистого тромбообразования в МЦ [25, 32, 51, 83, 90, 116, 117, 124, 129, 136, 161, 180, 197, 258, 260]. Неинвазивный характер, информативность и лёгкая воспроизводимость при условии видеофиксации результата позволяет методу БМСБК претендовать на своё место в качестве маркера микроциркуляторных нарушений при беременности [40, 50].

В связи с этим, целью нашей работы была оценка возможностей биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике гестационных нарушений у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском, для проведения профилактической терапии.

Для достижения поставленной в работе цели всё исследование было разделено на два этапа. На первом этапе исследования из числа 120 женщин, вставших на учет по поводу беременности и предстоящих родов в одну из 6 женских консультаций г. Хабаровска, обследованных в дополнение к стандартному объему обследования [93] с использованием БМСБК в I, II, III триместрах беременности на основании данных о неосложненном течении беременности и благоприятном исходе родов, выделена группа беременных в количестве 30, составившая группу сравнения первого этапа исследования.

Из числа беременных с клиническими проявлениями ПН в стадии суб и декомпенсации выделены 50 женщин, составивших основную группу первого этапа исследования.

Критериями диагностики ПН служили данные: УЗИ (биофизический профиль плода, ИАЖ, плацентометрия); доплерометрии; кардиотокографии (после 32 недель беременности); амниоскопии (при наличии условий); результата

родоразрешения; результата гистологического исследования плаценты. При отборе в ОГ исключали влияние следующих факторов: инфекционного; экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации; сахарного диабета; внутриутробных пороков развития плода.

Помимо признаков ПН основным критерием отбора пациенток в ОГ первого этапа исследования были признаки нарушения состояния МЦР конъюнктивы при проведении БМСБК. Из числа 50 беременных с установленными признаками ПН и признаками нарушения состояния МЦР выделены подгруппы:

ОГ-I куда вошли 24 беременные в сроке 28-36 недель с признаками ПН в связи с тромбофилией. Женщины ОГ-I включены в группу беременных с признаками ПН, обусловленной тромбофилией ретроспективно на основании результатов обследования на врождённые и приобретённые формы тромбофилии, проведённого после родоразрешения;

ОГ-II куда вошли 26 беременных в сроке 28-36 недель с признаками ПН в связи с тяжелой ПЭ [33].

К критериям тромбофилии были отнесены [136]: наличие АФС, мутации фактора V Лейден, протромбина, гипергомоцистеинемия, их комбинации или комбинации с полиморфизмом генов; три гомозиготные формы полиморфизма генов и более; пять гетерозиготных форм полиморфизма генов или более.

Всем женщинам ОГ и ГС кроме стандартного объема обследования проводилось исследование состояние МЦР путем проведения БМСБК и исследование основных параметров системы гемостаза.

Группы второго этапа исследования сформированы из числа женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе. Критериями включения в группы исследования явилось наличие факторов, ассоциирующихся с тромботическим риском: данные семейного анамнеза, ассоциированного с тромботическим риском; данные о неблагоприятном исходе предыдущей беременности, ассоциированным с тромботическим риском, при исключении влияния инфекционного фактора.

При отборе в группы второго этапа исследования исключали влияние

следующих факторов: наличие анатомических причин потери беременности; аномалии кариотипа родителей; наличие несовместимости супругов по 3 и более аллелям системы HLA; инфекционный генез неблагоприятного исхода предыдущей беременности; наличие сведений о хромосомной аномалии у плода при репродуктивной потере; отказ от участия в исследовании.

Все беременные второго этапа исследования нами обследованы на предмет: влияния инфекционного фактора; наличия приобретенных форм тромбофилии (АФС, гипергомоцистеинемия); наличия врожденных факторов тромбогенного риска; состояния основных показателей системы гемостаза; состояния МЦР путем проведения БМСБК.

Всем женщинам II-го этапа исследования от положительного теста на беременность с интервалом в 2 недели до родоразрешения проводилась БМСБК. В процессе наблюдения выделены группы исследования на основании диагностики состояния МЦР: ОГ-III составили 87 беременных с выявленными до 22 недель беременности нарушениями состояния МЦР; ГС-II составили 43 беременные без нарушения МЦР. Беременные ОГ-III имели в анамнезе неблагоприятный исход предыдущей беременности: ПЭ тяжелой степени с прерыванием беременности в 27-32 недели у 17 (19,54%); два и более случаев антенатальной гибели плода после 20 недель у 7 (8,05%); преждевременную отслойку плаценты у 4 (4,59%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей после 32 недель у 4 (4,59%); от 2 до 8 случаев самопроизвольного прерывания беременности до 20 недель у 27 (31,03%); от 2 до 6 случаев неразвивающейся беременности раннего срока у 18 (20,69%); декомпенсированной ПН с неблагоприятным исходом для новорожденного у 10 (11,49%) женщин.

Женщины ГС-II также имели в анамнезе неблагоприятный исход беременности, ассоциированный с тромбогенным риском: 2 и более случаев самопроизвольного прерывания беременности раннего срока у 16 (37,21%); 2 и более случаев неразвивающейся беременности раннего срока у 20 (46,51%); ПЭ тяжелой степени у 3 (6,98%) декомпенсированную ПН с неблагоприятным исходом для новорожденного у 3 (6,98%); антенатальную гибель плода после 20 недель у 1

(2,32%) женщины.

Критериями отбора в ОГ-III служили признаки нарушения МЦ аналогичные установленным нами на первом этапе исследования, характеризующие высокий риск развития тромботической ситуации в системе МЦ: признаки агрегатного состояния форменных элементов крови во всех звеньях МЦР; признаки нарушения венозного оттока в системе МЦ. Основанием для подтверждения состояния тромботической готовности у беременных ОГ-III считали характерные изменения основных показателей системы гемостаза при обнаружении нарушений МЦ.

При выявлении у беременных ОГ-III признаков предтромботической ситуации в МЦР, подтвержденной результатами исследования основных параметров системы гемостаза, была рекомендована антикоагулянтная терапия. Из числа женщин ОГ-III информированное добровольное согласие на использование антикоагулянтной терапии подписали и использовали 60 беременных. По различным причинам отказались от проведения антикоагулянтной терапии 27 женщин. Антикоагулянтную терапию проводили в непрерывном режиме используя НМГ - Фраксипарин (надропарин кальция, фирма-производитель: Glaxo Welcome Production, Франция), в I половине беременности в дозировке 0,3-0,4 мл (2850-3800 МЕ анти-Ха) подкожно, во II половине 0,3-0,4 мл подкожно 2 раза в день, в зависимости от массы тела. При массе тела менее 50 кг надропарин кальция назначался во второй половине беременности в дозе 0,3 мл п/к 1 раз в сутки, при массе тела от 50 до 70 кг – 0,3 мл 2 раза в сутки через 12 часов, при массе тела более 70 кг 0,3 мл утром и 0,6 мл перед сном или 0,6 мл 2 раза в день через 12 часов. Антикоагулянтная терапия проводилась в непрерывном режиме с отменой терапии за 1-7 дней до родоразрешения. В послеродовом периоде возобновляли антикоагулянтную терапию через 6-10 часов от момента родоразрешения в дозировке 0,3 мл 1 раз в день от 7 дней до 6-8 недель послеродового периода. Контроль лечения осуществляли путем оценки следующих показателей: количество тромбоцитов; АЧТВ; РФМК.

В качестве контроля (КГ) было обследовано 20 здоровых не беременных женщин в возрасте от 25 до 35 лет в первой фазе менструального цикла при условии

отсутствия использования гормональной контрацепции. Все женщины были соматически здоровы, не имели гинекологической патологии и вредных привычек. Все женщины КГ имели в анамнезе неосложненное течение беременности с благоприятным завершением родов.

МЦ представляет собой фундаментальный процесс, конечной целью которого является функционирование сердечно-сосудистой системы обеспечивающей органы и ткани адекватным газообменом и играющий главную роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма. Адекватный поток крови является главным условием физиологического состояния каждой отдельной клетки, функционирования ткани и в целом отдельного органа в соответствии с физиологическими потребностями организма. [60, 83, 131, 248].

МЦР в различных органах имеет особенности и зависит от функции органа, но в целом подчинено единым правилам. Нарушения МЦ являются основой для развития большого числа заболеваний, в других заболеваниях развиваются вторично, предопределяя неблагоприятный исход. Нарушения МЦ включаются как важное звено патогенеза в ряд типичных патологических процессов. Изменения состояния МЦР изучены при многих видах соматической патологии [4, 59, 83, 128, 131, 153, 209, 213].

Состояние МЦР недостаточно изучено как при неосложнённом течении беременности, так и при различных патологических состояниях гестации. В первом триместре неосложненного течения беременности произошло изменение тонуса приносящего сегмента МЦР от $20,21 \pm 0,47$ до $18,63 \pm 0,36$ мкм ($p < 0,05$) при неизменном состоянии остальных показателей МЦР, что расценено нами как результат влияния гормональных процессов [183].

Во втором триместре беременности происходит повышение тонуса артериол как относительно ГС ($p < 0,001$), так и относительно показателя первого триместра ($p < 0,001$). Повышение тонуса приносящего сегмента сопровождается значимым нарастанием признака агрегационной активности форменных элементов крови в капиллярах МЦР ($p < 0,05$) при неизменном уровне остальных показателей. Начиная с 25 недель беременности наиболее интенсивно происходит изменение объемных

показателей сосудистого кровотока и изменение реологии крови, что характеризовалось выраженным уменьшением диаметра артериол относительно показателя КГ ($p < 0,001$). В третьем триместре происходит изменение отводящего сегмента МЦР с увеличением диаметра венул ($p < 0,01$), относительно показателя КГ, так и относительно показателя во втором триместре ($p < 0,01$). Установлено ограничение числа функционирующих капилляров на единицу площади конъюнктивы от $8,14 \pm 0,45$ до $5,24 \pm 0,67$ кап/мм² (соответственно в КГ и ГС в III триместре, $p < 0,001$), при этом так же как и во втором триместре присутствует агрегация в капиллярном сегменте кровотока ($p < 0,05$), отсутствующая в первом триместре неосложненного течения беременности. Отмечается тенденция к увеличению скорости кровотока во всех сегментах МЦР.

Установлено, что в третьем триместре беременности у женщин ГС относительно КГ происходят изменения артериовенозных взаимоотношений, изменения микрососудов с возрастанием собирательного звена МЦР. Имеются признаки гиперкинетических циркуляторных изменений МЦ, характерных для функциональных процессов. Повышение тонуса артериол ($p < 0,001$) происходит содружественно с увеличением скорости кровотока как в приводящем, так и в отводящем звене МЦР. Отмечаются первые признаки повышения агрегационной активности форменных элементов крови.

Проведённое ранее исследование выявило увеличение скорости кровотока в капиллярах независимо от их диаметра при увеличении срока беременности, при этом скорость кровотока в посткапиллярных венулах оставалась неизменной, что согласуется с полученными нами данными о состоянии МЦР в период неосложнённого течения беременности [177].

Выявленные изменения в состоянии МЦР в ГС относительно КГ соответствуют гипердинамической форме состояния МЦ. Данные изменения отображают функциональные, обратимые сдвиги в МЦ, не приводящие к МЦ недостаточности. Изменения МЦР можно объяснить с точки зрения понимания процессов адаптации МЦ к новым условиям гемодинамики при беременности: процессами аутогемодилуции, приводящей к увеличению ОЦК; изменением

реологии крови; уменьшением периферического сопротивления кровотоку в условиях увеличенного коагуляционного потенциала крови; снижением фибринолитической активности [177, 213, 248].

Важное влияние на состояние реологии крови, уровень основных параметров системы МЦ оказывает состояние основных параметров системы гемостаза. Основные показатели системы гемостаза соответствовали референсным интервалам в различные сроки неосложненного течения беременности [47]. Установлено повышение уровня Д-димера во второй половине неосложненного течения беременности как относительно показателя КГ ($p < 0,001$), так и относительно показателя первой половины беременности ($p < 0,001$). Известно, что концентрация Д-димера непрерывно возрастает на протяжении всей беременности. По данным многочисленных исследований во II триместре до 70% беременных имеют уровень Д-димера более 500 мкг/л, а в III триместре до 95% [47, 254].

Выявленные изменения в МЦР при неосложненном течении беременности, при отсутствии изменений параметров системы гемостаза исключают возможность развития в системе МЦ тромботической ситуации и свидетельствуют в пользу компенсаторно-приспособительных реакций в МЦ, направленных на благоприятное завершение беременности. В подгруппе ОГ-I на фоне нормальных показателей центральной гемодинамики в МЦ установлено уменьшение диаметра сосудов приносящего сегмента, сопровождающееся выраженным увеличением диаметра венул ($p < 0,001$). Отмечено уменьшение скорости кровотока в артериолах ($p < 0,05$) и в венулах ($p < 0,001$). Выявленного у женщин ОГ-I изменения сочетаются с повышением агрегационной активности клеток крови во всех звеньях МЦР, что может привести к развитию тромботической ситуации в МЦ.

В условиях нарушения оттока крови вследствие изменения реологии крови, агрегации форменных элементов крови, микрососуды превращаются в пассивные проводники крови. Следствием этого процесса является перераспределение потоков крови в тканях, не соответствующее потребности тканей в различных зонах. Распределение крови происходит в соответствии с теми анатомическими отношениями, которые определяют сопротивление кровотоку. Преимуществом

обладают микрососуды с большим диаметром, меньшей протяженностью или более пологим углом отхождения сосуда.

Эти морфофункциональные особенности приводят к тому, что в эти микрососуды поступает большая часть потока крови и в них появляются признаки агрегации и стаза [131, 213, 248]. В ОГ-I отмечено значительное увеличение площади капиллярной сети ($p < 0,05$). Это явление на начальных этапах может иметь компенсаторный характер, а в условиях ограничения скорости кровотока в веноулярном компоненте ($p < 0,001$) и повышения агрегационной активности клеток крови ($p < 0,001$) способно привести к шунтированию кровотока в МЦР. В последующем продвижение крови происходит только по меньшей части функционирующих капилляров лишая соседние области метаболической поддержки [131, 180, 213].

Особый интерес представляло исследование параметров системы гемостаза так как нами выявлены у беременных ОГ-I признаки развития тромботической ситуации в МЦР: нарушение венозного оттока; агрегация форменных элементов крови во всех сегментах МЦР.

Результаты исследования показателей системы гемостаза подтверждают развитие у беременных ОГ-I признаков высокой вероятности развития тромботической готовности. Характерными признаками было: укорочение АЧТВ ($p < 0,001$); увеличение РФМК ($p < 0,001$) и Д-димера ($p < 0,001$); уменьшение уровня антитромбина-III (АТ-III) ($p < 0,001$); увеличении фибринолитической активности крови. Об активации фибринолиза свидетельствовало увеличение продукта деградации нерастворимого фибриногена, представленного Д-димером, который, как и РФМК, на заключительном этапе гемокоагуляции может служить индикатором тромботической готовности и развития тромботической микроангиопатии [15, 47, 52, 70, 254].

Можно предположить, что активация фибринолиза является вторичной и связана с развитием тромботической ситуации в МЦ. АТ-III является основным физиологическим ингибитором коагуляционных факторов, способен блокировать протромбиназу как по внешнему, так и по внутреннему механизму. В то же время

АТ-III является ингибитором плазминогена. На долю АТ-III приходится не менее 75% естественной антикоагулянтной активности крови. Выраженное увеличение агрегационной активности у женщин ОГ-I в отличие от беременных ГС связано с потреблением тромбоцитов в агрегаты, стимуляцией микротромбообразования продуктами паракоагуляции и другими факторами крови [37, 52, 55, 70, 100, 176, 263, 295]. Рост продуктов паракоагуляции в условиях нарушения венозного оттока способен привести к развитию тромботической ситуации в МЦР, клиническим проявлением которой являются признаки ПН [15, 136, 232, 248, 250, 257].

У беременных с признаками ПН, обусловленными тромбофилией (подгруппа ОГ-I), нами установлена атоническая форма нарушений МЦ. На начальном этапе эти изменения могут носить функциональный характер поражения МЦР [131, 248]. При проведении БМСБК у этой группы установлены признаки тромботической готовности в системе МЦ, характеризующиеся проявлениями венозного застоя на фоне агрегатного состояния форменных элементов крови во всех звеньях МЦР. Медленный кровоток, выявленный как в приводящем, так и в отводящем звеньях МЦР способен привести к развитию тромботической микроангиопатии и всех её неблагоприятных последствий [131, 136, 209, 213].

Максимально выраженные изменения МЦР нами отмечены у беременных с признаками ПН, обусловленной развитием тяжелой ПЭ (подгруппа ОГ-II). Отмечаются признаки тяжёлой степени МЦ недостаточности, характеризующиеся спастическим состоянием приносящего звена МЦР ($p < 0,001$), реактивной перестройкой венул ($p < 0,001$), уменьшением A/V отношения в 1,9 раза. Снижение плотности функционирующих капилляров ($p < 0,001$), то есть rareфикация или разрежение капиллярной сети приводит к сокращению суммарной площади функционирующих сосудов в 4 раза. Увеличение сосудистого сопротивления является причиной неадекватной перфузии, приводящей к ишемии органов и тканей с нарушением их функции [131, 180, 248].

К развитию органной дисфункции/недостаточности приводит повышение агрегационной активности форменных элементов крови и более чем трехкратное ограничение скорости кровотока во всех звеньях МЦР. Переваскулярные

изменения, характеризующиеся мутным фоном конъюнктивы вследствие отёка и возникновением отдельных геморрагий выявлены только у женщин ОГ-II.

При проведении корреляционного анализа нами установлена прямая связь между диаметром венул и агрегацией форменных элементов крови: в артериолах ($r = +0,75$) и в венулах ($r = +0,87$) в ОГ-I; в артериолах ($r = +0,85$) и в венулах ($r = +0,72$) в ОГ-II.

При исследовании основных показателей системы гемостаза у беременных подгруппы ОГ-II установлены изменения идентичные данным подгруппы ОГ-I. Отмечены более выраженные по сравнению с данными ОГ-I уменьшения уровней протромбина, А-III и количества тромбоцитов. В отличие от беременных ОГ-I, где установлено увеличение фибринолитической активности относительно ГС ($p < 0,001$), у беременных ОГ-II отмечено уменьшение данного показателя относительно ГС ($p < 0,001$). В условиях длительного напряжения система фибринолиза истощена, что при увеличении продуктов паракоагуляции способствует развитию тромбоза в системе МЦ [136].

У беременных с признаками ПН, обусловленными развитием ПЭ (подгруппа ОГ-II), установлены спастико-атоническая и ишемическая формы нарушений МЦР. Эти изменения приводят к микроциркуляторной недостаточности и как правило являются необратимыми нарушениями МЦР [131]. В ОГ-II нарушения МЦР проявляются системным поражением сосудов в МЦ: повышением тонуса приводящего сегмента; выраженным расширением венулярного компонента; высокой агрегационной активностью форменных элементов крови; медленным кровотоком во всех сегментах МЦ; критическим ограничением площади функционирующих капилляров; признаками высокой проницаемости и ломкости сосудистой стенки.

Полученные нами данные о состоянии МЦР в ОГ-I и ОГ-II в полной мере согласуются с результатами ранее выполненных исследований о состоянии капилляров у беременных при гипертензии и ПЭ. На фоне артериальной гипертензии и ПЭ отмечены признаки венозного застоя, что характеризовалось увеличением диаметра капилляров, появлением признаков rareфикации

капиллярной сети и уменьшением скорости капиллярного кровотока. Выявлена прямая корреляционная зависимость с риском развития ПЭ в период беременности [180, 213].

Тромботическая микроангиопатия является патогенетическим механизмом развития органной недостаточности, в данном случае ПН у пациенток ОГ-I и ОГ-II. Критическое состояние МЦР у беременных ОГ-II способно привести к полиорганным проявлениям (дисфункции/недостаточности). БМСБК позволяет открыть информационное «окно» в систему МЦ, которое во всех тканях функционирует по единым принципам и в одних и тех же для данного состояния организма условиях.

Использование БМСБК на первом этапе исследования у беременных с признаками ПН позволило установить патологические состояния МЦР, где ведущим является фактор готовности к тромбозу в системе МЦ.

С точки зрения влияния на исход беременности более оправданным является выявление состояния тромботической готовности, которая способна объединить в себе: лабораторно выявленную гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови; клинические проявления предтромбоза (замедление венозного кровотока, признаки органной дисфункции, признаки нарушения фетоплацентарного кровотока, тромбирование иглы при венепункции и др.) [15, 37, 39, 141, 238]. Диагностика тромбофилии на этапе клинических проявлений ПН, связанной с развитием микротромбообразования зачастую является запоздалой приводя к неблагоприятному исходу беременности [10, 32, 41, 66, 90, 97, 182, 217, 279, 289]. Диагностика тромботической готовности у беременных, имеющих факторы высокого риска развития тромбофилии при условии использования антикоагулянтной терапии способна в значительной степени повлиять на исход беременности [16, 42, 97, 101, 103, 120, 133, 144, 146, 149, 154, 155, 186, 190, 252, 272, 279, 284].

С целью установить возможность диагностики тромботической готовности в системе МЦР на доклинической стадии плацентарных нарушений нами отобраны 130 беременных с неблагоприятным исходом предыдущей беременности,

ассоциированным с тромботическим риском.

В качестве скринингового на втором этапе исследования использован метод БМСБК для оценки состояния МЦР начиная со срока беременности 4-5 недель и далее с интервалом в 2 недели. На основании результатов диагностики состояния МЦР в сроках беременности до 22 недель выделены группы второго этапа исследования: ОГ-III (n=87) – с установленными признаками нарушения состояния МЦР; ГС-II (n=43) – без признаков нарушения состояния МЦР. В ОГ-III признаки состояния МЦР установлены в сроках беременности: до 16 недель у 48 (55,17%); от 16 до 22 недель у 39 (44,83%) беременных.

Изменения состояния МЦР по данным БМСБК в ОГ-III в целом характеризовались признаками нарушения венозного оттока при явлениях агрегации форменных элементов крови во всех звеньях МЦР, способствующих затруднению кровотока в системе МЦ. У женщин ГС-II агрегация форменных элементов крови в системе МЦ отсутствовала во всех исследованиях в аналогичные сроки беременности.

В ОГ-III в отличие от данных первичного осмотра в сроке беременности 5 недель, при обследовании до 22 недель при неизменном диаметре артериол произошло значительное увеличение диаметра венул ($p < 0,001$), увеличение площади капиллярной сети ($p < 0,001$) с уменьшением артериовенозного отношения ($p < 0,05$). Нарушения МЦ происходили при появлении признаков агрегации форменных элементов крови как в артериолах ($p < 0,05$), так и в значительно большей степени в венулах ($p < 0,001$). Затруднение венозного оттока проявлялось уменьшением скорости кровотока в венулах ($p < 0,001$). При сопоставлении показателей, характеризующих состояние МЦР у беременных ОГ-III без признаков ПН и беременных ОГ-I в период проявлений ПН, обусловленных тромбофилией, установлены идентичные признаки. Нами была выявлена общая закономерность при морфометрии МЦР в ОГ-I и в ОГ-III, при которой важным отличием было отсутствие проявлений ПН в ОГ-III (величина A/V-отношения $0,17 \pm 0,04$ и $0,32 \pm 0,01$ соответственно в ОГ-I и ГС первого этапа исследования, $p < 0,05$; $0,16 \pm 0,06$ и $0,34 \pm 0,04$ соответственно в ОГ-III и ГС-II второго этапа исследования,

$p < 0,05$).

При отсутствии изменений приносящего сегмента МЦР в ОГ-III, как и в ОГ-I выявлено увеличение диаметра венул ($80,47 \pm 1,61$, $78,65 \pm 2,21$ и $41,06 \pm 1,21$ мкм, соответственно в ОГ-III, ОГ-I и ГС-II, при $p < 0,001$) с выраженным замедлением в данном сегменте МЦР скорости кровотока ($0,74 \pm 0,14$ и $1,50 \pm 0,17$ мм/с, соответственно в ОГ-III и ГС-II, $p < 0,05$), соответствующим показателю ОГ-I ($0,76 \pm 0,23$ мм/с). Нарушения венозного оттока в МЦР у беременных ОГ-III, как и у женщин ОГ-I сопровождались высокой агрегационной активностью в артериолах ($p < 0,001$), венах ($p < 0,001$), и капиллярах ($p < 0,05$).

Отличительной особенностью данных, полученных в ОГ-III в сравнении с ОГ-I было увеличение площади функционирующей капиллярной сети ($p < 0,05$), имеющей вероятно компенсаторное значение, связанное с нарушением тонуса отводящего сегмента МЦР, что согласуется с данными исследований о состоянии капиллярного сегмента МЦР у беременных высокого риска развития ПЭ [180, 213].

При выявлении нарушений МЦ в течении 48-72 часов всем беременным ОГ-III проводилось исследование основных параметров системы гемостаза. При сопоставлении данных об основных параметрах системы гемостаза в ОГ-III и ГС-II, проведенных в сроки беременности 4-5 недель различия не были выявлены. На момент появления нарушений МЦ в ОГ-III в сроки беременности до 22 недель в сравнении с исходными показателями выявлены значимые различия, тогда как в ГС-II при отсутствии изменений МЦ, показатели системы гемостаза не менялись в сравнении с исходными данными. Таким образом лишь у беременных ОГ-III в сроке беременности до 22 недель при патологическом изменении состояния МЦР появились признаки тромботической готовности, что характеризовалось укорочением АЧТВ ($p < 0,001$), увеличением РФМК ($p < 0,001$) и Д-димера ($p < 0,001$), уменьшением уровня А-III ($p < 0,001$) при увеличении фибринолитической активности крови ($p < 0,001$).

Выявленные у беременных ОГ-III признаки тромботической готовности как и у беременных ОГ-I характеризовались: укорочением АЧТВ ($p < 0,001$); увеличением показателей РФМК ($p < 0,001$) и Д-димера ($p < 0,001$); уменьшением

уровня антитромбина А III ($p < 0,05$). Единственным различием между показателями ОГ-I и ОГ-III была выраженность агрегационной активности ($p < 0,001$). Данный показатель не отличался в ОГ-III от ГС-II и даже имел тенденцию к повышению в отличие от ОГ-I, где он был значимо низким относительно ГС ($p < 0,001$). Известно, что продукты паракоагуляции (РФМК и Д-димер) свидетельствуют об активации фибринолиза, то есть заключительного этапа гемокоагуляции и служат маркером внутрисосудистого свертывания крови и тромботической готовности [136]. Происходит закономерное уменьшение основного физиологического ингибитора коагуляционных факторов – А-III. Активация фибринолиза и эндогенных антикоагулянтных факторов является механизмом сдерживания внутрисосудистого свертывания крови, но при длительном действии клинического фактора, которым в данном случае является беременность, происходит истощение защитных механизмов с развитием сосудистой катастрофы основным клиническим проявлением которой является ПН, приводящая к неблагоприятному исходу беременности в различные её сроки [41, 46, 136, 172, 195, 206, 267, 276]. Признаки тромботической готовности в системе МЦ и системе гемостаза у беременных ОГ-III в сроке до 22 недель развивались при отсутствии проявлений ПН. В данном сроке беременности никаких различий в течении беременности и результатах УЗИ и доплерометрии выявлено не было между беременными ОГ-III и ГС-II.

При проведении корреляционного анализа нами установлена прямая положительная связь между показателями РФМК и признаками агрегации в артериолах ($r = +0,75$) и венолах ($r = +0,89$) у беременных в ОГ-III на период высокого риска развития тромботической ситуации.

Таким образом при исследовании состояния МЦР у беременных ОГ-III выявлена атоническая форма нарушения МЦ [131]. Динамическое использование БМСБК с интервалом в 2 недели позволило выявить нарушения МЦ на начальном этапе их развития в различные сроки беременности до 22 недель. Выявлен ключевой признак тромботической готовности в МЦ характеризующийся нарушением венозного оттока в сочетании с агрегатным состоянием форменных элементов крови во всех звеньях МЦР, что в условиях медленного кровотока

способно привести к развитию тромботической ситуации в МЦР. Предтромботическая стадия у беременных ОГ-III подтверждена данными о состоянии системы гемостаза, характерными для реализации процесса тромбообразования в МЦ.

Развитие тромботической ситуации в органе, имеющем обширную микрососудистую сеть, неизбежно приведёт к нарушению его функции. Состояние МЦР в области плацентарного ложа имеет ключевое значение для течения и исхода беременности от периода nidации плодного яйца и до срока родов. Можно предполагать, что у беременных ОГ-III длительность действия возникших нарушений неизбежно приведёт к развитию проявлений ПН. Основанием для данного суждения являются идентичные признаки нарушения состояния МЦР и параметров системы гемостаза у беременных ОГ-III (без проявлений ПН) и беременных ОГ-I (с проявлениями ПН в связи с тромбофилией).

Результаты ранее проведённых исследований свидетельствуют о влиянии условий МЦ в области формирующегося плацентарного ложа в первом триместре беременности на развитие и окончательное формирование ветвистого хориона. Тромбинемия влияя на уровень ангиогенных факторов (фактор роста плаценты PIGF и растворимая fms – подобная тирозинкиназа – sFit-1) приводит к нарушению формирования ветвистого хориона, способствуя развитию ранней ПЭ [20, 66, 77, 107, 124, 129, 163, 172, 192, 195, 210, 259]. Условия МЦ, характеризующиеся признаками её недостаточности (изменение капиллярного кровотока, нарушение венозного оттока, уменьшение скорости кровотока в различных сегментах МЦР) приводят к морфологическим изменениям фетальных капилляров в ворсинах хориона, способствуя формирования ПН [196]. Гипоксия, формирующаяся в зоне плацентарного кровотока, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и всех её фатальных последствий, приводящих к развитию ПН [136, 163, 173, 281]. Задержка развития хориона усугубляется влиянием изменения реологии крови и её коагуляционного потенциала. Замыкается патологический круг, пусковым моментом которого является тромбинемия в области плацентарного ложа, формирующаяся в ранние сроки беременности [161, 231, 250, 252, 258, 273].

Поскольку отбор в основную группу второго этапа исследований (ОГ-III) проводился на основании неблагоприятного исхода предыдущей беременности, а выявленные изменения МЦР и показателей системы гемостаза свидетельствовали о высокой вероятности развития тромботической ситуации в системе МЦ, важной составляющей обследования явилась оценка генетических и приобретенных факторов тромбогенного риска. Сравнительный анализ проведен между 84 беременными из числа ОГ-III и 43 беременными ГС-II с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе.

Беременность может способствовать проявлению генетического дефекта, так как при ней развиваются следующие особенности: повышение коагуляционного потенциала крови; подавление фибринолиза; снижение содержания и активности естественных антикоагулянтов крови; повышение функциональной активности тромбоцитов [2,13, 24, 31, 84, 90, 113, 178, 232, 263, 267]. Эти изменения, имея важное значение для предотвращения кровотечения в родах, при наличии врожденной генетической предрасположенности к развитию тромбозов, провоцируют возникновение сосудистой катастрофы в сосудах плаценты в связи с развитием микротромбообразования. Низкое сосудистое сопротивление в плаценте и медленный кровоток в них являются ключевым моментом в обеспечении хорошего кровоснабжения хориона и плода, но при этом создаются условия высокого риска тромбообразования. Таким образом беременность является уникальным тестом на наличие скрытой тромбофилии, при которой она манифестирует в виде типичных акушерских осложнений. Наряду с микротромбообразованием установлено неблагоприятное влияние тромбофилии на процессы инвазии и дифференцировки трофобласта, что в дальнейшем приводит к ПН [109-111, 140, 161, 172, 210, 218, 259, 282].

Помимо изученных признанных генетических форм тромбофилии, в последние годы уделяется особое внимание ассоциации гестационных осложнений с комбинацией различных сочетаний полиморфных генов. Вероятность развития клинической ситуации, связанной с тромбозом, увеличивается у пациенток с многочисленными генетическими дефектами, усиливается длительностью влияния

клинического фактора (беременностью), кратностью воздействия (число неудач беременности), зависит от управляемости ситуации (медикаментозная терапия). Многообразие вариантов генетических дефектов, способных привести к неблагоприятному исходу беременности диктует необходимость их дальнейшего исследования. Диагностика тромботической готовности у данной категории беременных при условии использования антикоагулянтной терапии способна в значительной степени повлиять на исход беременности [21, 51, 65, 95, 116, 155, 252, 266, 270, 283, 284].

Поскольку, у беременных ОГ-III предполагался как возможный и был подтверждён в период настоящей беременности, а у женщин ГС-II предполагался, но был исключён механизм микротромбообразования, нами проведен анализ результатов генетического исследования факторов тромботического риска между 84 беременными из числа ОГ-III и 43 беременными ГС-II с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе.

При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей фактора V Leiden (1691 G>A) в изучаемых группах в ОГ-III выявлено снижение частоты нормальных гомозигот, значимое повышение количества гетерозигот в 9,20 раз относительно ГС ($p<0,001$) с увеличением частоты мутантной аллели ($p<0,001$). Мутация в гене F2 (20210 G>A) приводит к возрастанию концентрации протромбина и усиливает образование тромбина. По принципу обратной положительной связи происходит активация коагуляционного каскада и стимуляция образования фибрина. Носителями патологического аллеля в гене F2 (20210 G>A) в ОГ-III были $8,33\pm 2,89\%$ женщин в сравнении с ГС-II, где данный показатель составил $2,33\pm 1,53\%$ ($p>0,05$).

Наиболее значимые различия между ОГ-III и ГС-II нами отмечены при анализе частоты мутаций в генах: FGB (455 G>A); PAI-1 (675 5G>4G); ITGA2 (807 C>T). При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей фактора FGB установлено значимое различие между ОГ-III и ГС-II в частоте патологического аллеля ($p<0,001$), гомозиготного ($p<0,05$) и гетерозиготного ($p<0,001$) носительства. Частота нормального генотипа в ГС-II была выше в 4,21 раза

($p < 0,001$).

Ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) является одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови, играя важную роль в процессе фибринолитического контроля при беременности, как фактора маточно-плацентарной циркуляции. При носительстве патологического аллеля доказана связь с развитием: патологии инвазии трофобласта на ранних сроках беременности; ПЭ тяжёлой степени; ПН с задержкой роста внутриутробного плода; антенатальной гибелью плода; тромбозом глубоких вен [169, 188, 262, 274, 279]. Частота патологического аллеля в ОГ-III в сравнении с ГС-II была выше в 6,78 раз ($p < 0,001$), при высокой частоте гомозиготного носительства ($p < 0,001$), а так же при увеличении в 2,82 раза ($p < 0,001$) частоты гетерозиготного носительства. Нормальный генотип 5G/5G нами отмечен в ГС-II в 7,60 раз чаще ($p < 0,001$) чем в ОГ-III.

Ген ITGA2 кодирует белок интегрин λ_2 - мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, в том числе и тромбоцитов. Патологический аллель T (гомозиготный тип T/T) ассоциируется с увеличением скорости агрегации тромбоцитов, что является фактором риска тромбофилии. Патологические аллели генов ITGA2 и ITGB3 (ассоциируется с изменением свойств тромбоцитарного рецептора фибриногена) приводят к устойчивости пациента к профилактической терапии аспирином [186, 219, 220, 244]. Частота патологического аллеля 807T была выше в ОГ-III в 10,37 раз ($p < 0,001$) при значимом превышении как гомозиготного ($p < 0,05$), так и гетерозиготного ($p < 0,001$) относительно ГС-II. Частота нормального генотипа в ГС-II была выше в 3,17 ($p < 0,001$) раза.

При анализе вариантов генотипа генов регулирующих фолатный цикл отмечено увеличение частоты патологического аллеля 665T гена MTHFR (665 C>T) в 3,02 раза ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе частот генотипов в ОГ-III и ГС-II с использованием χ^2 с поправкой Йейца, установлено влияние следующих факторов на процесс развития тромботической микроангиопатии: V Leiden (10.072, $p < 0,001$);

FGB (57.477, $p < 0,001$); PAI-1 (59.669, $p < 0,001$); ITAG 2 (41.462, $p < 0,001$); ITAGB 3 (15.775, $p < 0,01$).

Не установлено влияние частоты мутации F2 в сравниваемых группах на механизм нарушений в состоянии МЦР, но частота патологического аллеля в ОГ-III была у $8,33 \pm 2,89\%$ женщин в сравнении с ГС-II, где данный показатель составил $2,33 \pm 1,53\%$.

При анализе вариантов генотипов с использованием χ^2 с поправкой Йейца, установлено влияние мутаций генов, регулирующих фолатный цикл, на вероятность развития тромботической ситуации в МЦР: MTHFR (12.899, $p < 0,001$); MTRR (5.198, $p < 0,01$).

Особый интерес представляют полученные нами данные о влиянии мультигенного носительства сочетания патологических аллелей генов PAI-1, FGB и ITAGA 2, при котором с использованием χ^2 с поправкой Йейца, установлено влияние данного фактора на вероятность развития тромботической ситуации в МЦР (41.462, $p < 0,001$).

Из числа беременных второго этапа исследования, отобранных на основании неблагоприятного исхода беременности, ассоциированного с тромботическим риском, соответствовали общепринятым критериям тромбофилии 51,54%, что согласуется с данными ранее проведённых исследований [46, 101, 166, 217, 223, 252, 287]. Из числа женщин ОГ-III 67 (79,76%) соответствовали общепризнанным критериям тромбофилии. У 20,24% из числа женщин ОГ-III, прошедших генетическое исследование) отсутствовали общепринятые критерии тромбофилии, но выявлены признаки тромботической готовности в МЦР и признаки высокого тромботического риска при исследовании основных параметров системы гемостаза. У данной категории беременных ОГ-III (20,24%) можно предполагать наличие так называемых «новых» тромбофилий (носительства сочетания патологических аллелей генов PAI-1, FGB и ITAGA 2), поиску и доказательству роли которых в развитии нарушений течения беременности посвящены многочисленные исследования [169, 170, 188, 232, 241, 262, 274, 279, 287]. Отмечено положительное влияние терапии НМГ для профилактики гестационных

нарушений у беременных с «новыми» тромбофилиями [241, 279].

Наличие патологического аллеля в генах, влияющих на различные звенья системы гемостаза, при условии мультигенного носительства, может рассматриваться как фактор высокого тромботического риска при беременности. Попадая в «генетические сети» при условии длительно действующего фактора (беременность) система гемостаза не способна преодолеть нарушенное равновесие, что реализуется развитием ПН в связи с тромбозом в сосудах плацентарного ложа, приводя к неблагоприятному исходу беременности.

Беременные I и II этапов исследования в равной степени в ОГ и ГС имели факторы тромбогенного риска, более высокая степень которого в ОГ связана с данными семейного анамнеза. Учёт факторов тромбогенного риска касается в большей степени вопросов тромбопрофилактики в антенатальном и постнатальном периодах и не рассматривает влияния назначения НМГ на успешный исход беременности в аспекте развития ПН, ассоциированной с тромботической микроангиопатией [101, 184, 204, 269, 272]. Роль генетических полиморфизмов в развитии неблагоприятного исхода беременности, связанного с тромботической микроангиопатией и возможности профилактического использования НМГ дискутируется в результатах отечественных и зарубежных исследователей [157, 200, 240, 242, 244, 246].

Носительство патологических аллелей в генах, участвующих в реализации тромботического риска, имели беременные ГС-II, при этом отмечены нормативные характеристики состояния МЦР и исход беременности и родов без плацентарных нарушений. Таким образом, выявление факторов тромбогенного риска, как и генетическое исследование на предрасположенность к тромбозам, не может служить надёжным признаком его реализации в период беременности. Рутинное исследование показателей системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике, как способ профилактики тромбоза, признана недостаточным [136].

Поскольку женщин в ОГ-III отбирали на основе наличия факторов высокого риска развития тромбофилии, выявление признаков нарушения венозного оттока и агрегатного состояния форменных элементов крови в системе МЦ, а также

признаков развития хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, расценивали как тромботическую готовность, способную привести к сосудистой катастрофе [15]. С момента выявления тромботической готовности у беременных ОГ-III использовали антикоагулянтную терапию надропарином кальция. Для коррекции дозировки также использовали в качестве скринингового БМСБК. При использовании антикоагулянтной терапии нормализация основных показателей МЦ происходила в срок 2-х недель.

Надропарин кальция в ОГ-III (n=60) использовали начиная с различных сроков первой половины беременности на основании данных БМСБК о патологических характеристиках состояния МЦР конъюнктивы. Во всех случаях в первой половине беременности использовалась профилактическая доза надропарина кальция 0,3-0,4 мл (2850-3800 МЕ анти-Ха) в непрерывном режиме. Противотромботический эффект НМГ связан с другими факторами, такими как высвобождение из эндотелия естественных антиагрегантов таких как простациклин. Таким образом у пациентов сохраняется «антитромботический» эффект после подкожного введения профилактической дозы НМГ (фраксипарина 0,3 мл) в течение 24 часов несмотря на то, что уже через 12 часов от инъекции анти-Ха – активности не обнаруживается [136].

Нормативные показатели в системе МЦ при контроле с интервалом через 2 недели до срока родов, явились основанием для проведения терапии надропаринном кальция в непрерывном режиме.

Из числа женщин ОГ-III терапию надропаринном кальция получали 60 беременных и не получали 27, важным явился анализ исхода беременности в обеих группах. Из числа женщин получавших НМГ в 56 (93,33%) случаях произошло завершение беременности родами в срок, при этом только в 3 случаях (5,00%) отмечены явления ПЭ умеренной степени. Необходимо особо отметить, что ни в одном случае не выявлено нарушений маточно-плацентарного кровотока, задержки роста плода и мекониального окрашивания околоплодных вод. В группе беременных (n=27), отказавшихся по различным причинам от проведения антикоагулянтной терапии отмечалось противоположная картина исхода

беременности. У 6 (22,22%) беременных произошли роды в срок, во всех случаях сопровождаясь признаками ПН. В ГС-II произошло завершение беременности родами в срок у 36 (83,72%) женщин, и преждевременными родами у 7 (16,28%) женщин в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, во всех случаях без признаков ПН.

Выявление у беременных ОГ-III изменений состояния МЦ и состояния основных параметров системы гемостаза в I половине беременности, с развитием клинических проявлений в виде признаков ПН (ОГ-III, n=27) в полной мере согласуются с определением тромбофилии, основными патофизиологическими проявлениями которой являются тромботическая готовность, приводящая к развитию тромбоза и сосудистой катастрофы с последующими проявлениями органной дисфункции [15, 136]. Понятие тромботической готовности объединяя в себе лабораторно выявленную гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, признаки нарушения венозного оттока и агрегатного состояния элементов крови по сути является доклинической стадией, предшествуя органным проявлениям, в данном случае признакам ПН и органной дисфункции (ПЭ) [136].

На основании использования БМСБК проведено исследование состояния МЦР в различные сроки неосложнённого течения беременности. Установлены особенности состояния МЦР, носящие компенсаторно-приспособительный характер, отражающие изменения реологии крови, ОЦК и её коагуляционного потенциала. Проведено исследование МЦР при различных видах акушерской патологии, приводящей к развитию ПН. При проявлениях ПН, обусловленной тромбофилией, установлена атоническая форма нарушений МЦ, соответствующая тромботической готовности в системе МЦ, при которой целесообразно проведение антикоагулянтной терапии в интересах матери с целью тромбопрофилактики. У беременных с проявлениями ПН, обусловленными тяжелой ПЭ, установлены спастико-атоническая и ишемическая формы нарушений МЦ, при которых пролонгирование беременности представляет риск антенатальной гибели плода и развития полиорганной недостаточности/дисфункции матери.

Проведено исследование состояния МЦР у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромботическим риском. Использование БМСБК в динамике позволило выявить признаки атонической формы нарушений МЦ в сроках беременности от 5 до 22 недель, до периода проявлений ПН. Оценка состояния основных показателей системы гемостаза, врождённых и приобретённых факторов тромбогенного риска, в совокупности с характерными признаками состояния МЦР (нарушение венозного оттока в сочетании с агрегатным состоянием форменных элементов крови) позволяет расценить совокупность выявленных признаков как состояние тромботической готовности.

Использование антикоагулянтной терапии с периода выявления состояния тромботической готовности в системе МЦР, позволило предупредить развитие проявлений ПН у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированного с тромботическим риском.

Неинвазивный характер метода БМСБК, информативность и визуализация при условии видеофиксации результата позволяет методу претендовать на свое место в качестве маркера микроциркуляторных нарушений и тромбинемии при беременности.

ВЫВОДЫ

1. Изменения МЦР при неосложнённом течении беременности, с использованием БМСБК, происходят в третьем триместре и характеризуются: увеличением тонуса приносящего сегмента ($p < 0,001$); возрастанием собирательного сегмента МЦР ($p < 0,001$); увеличением скорости кровотока как в приводящем, так и в отводящем звеньях МЦР; появлением первых признаков агрегации форменных элементов крови в капиллярном сегменте ($p < 0,05$) при отсутствии изменений параметров системы гемостаза, что полностью исключает возникновение тромботической ситуации в МЦР и не приводит к микроциркуляторной недостаточности.

2. У беременных с признаками ПН, обусловленными тромбофилией выявляются микроциркуляторные нарушения, характеризующиеся: увеличением диаметра венул ($p < 0,001$); замедлением кровотока во всех сегментах МЦР; агрегационной активностью во всех сегментах МЦР; компенсаторным увеличением площади функционирующих капилляров, что приводит к шунтированию кровотока в МЦР.

3. У беременных с признаками ПН, обусловленными ПЭ, выявляется тяжёлая степень МЦ недостаточности, характеризующаяся: спастическим состоянием приносящего звена МЦР; уменьшением в 1,9 A/V отношения; признаками rareфикации и уменьшения площади функционирующих капилляров в 4 раза; 3-кратным ограничением скорости кровотока во всех звеньях МЦР.

4. В период беременности, ассоциированной с тромбогенным риском, стадия тромботической готовности в МЦ диагностируется до 22 недель гестации в 66,92% случаев на основании выявления: нарушения венозного оттока; агрегатного состояния форменных элементов крови во всех звеньях МЦР; увеличения площади функционирующей капиллярной сети не менее чем в 2 раза. Установлена корреляционная связь между диаметром венул и степенью агрегации форменных элементов крови ($r = + 0,87$).

5. Признаки тромботической готовности в МЦР на доклинической стадии ПН подтверждаются изменениями показателей системы гемостаза, характеризующими

развитие тромботической ситуации: рост продуктов паракоагуляции ($p < 0,001$); активация фибринолиза ($p < 0,001$); повышение агрегационной активности ($p < 0,001$). Установлена корреляционная связь между показателями РФМК и степенью агрегационной активности форменных элементов крови в артериолах ($r = + 0,75$) и венах ($r = + 0,89$).

6. Среди женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе, ассоциированным с тромбогенным риском (при исключении инфекционного фактора) соответствие критериям тромбофилии выявляется в 51,54% случаев, и в 79,76% случаев при диагностике нарушений состояния МЦР, характеризующих развитие тромботической стадии при проведении динамической БМСБК в период гестации.

7. Мультигенное носительство патологических аллелей генов PAI-1, FGB, ITGA2 в 71,43% случаев ассоциируется с высоким тромбогенным риском, способным привести к неблагоприятному исходу беременности, наряду с общепринятыми формами тромбофилии ($\chi^2 = 41,462$, $p < 0,001$).

8. Признаки тромботической готовности в МЦР по данным БМСБК выявляются в период гестации, ассоциированной с тромбогенным риском до 16 недель у 55,17%, от 16 до 22 недель у 44,83%, что позволяет определять время начала проведения антикоагулянтной терапии и контролировать её эффективность на основании данных динамической БМСБК до родоразрешения.

9. Проведение антикоагулянтной терапии с момента выявления тромботической готовности в системе МЦР, по данным БМСБК, в период гестации в 93,33% случаев приводит к завершению беременности в срок без признаков ПН. Отсутствие использования антикоагулянтной терапии приводит к завершению беременности в срок в 22,22% во всех случаях с признаками ПН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Высокая информативность БМСБК при 96-кратном увеличении сосудистого русла конъюнктивы, неинвазивный характер и лёгкая воспроизводимость при условии видеофиксации результата, позволяют методу быть рекомендованным в качестве маркера микроциркуляторных нарушений при беременности, ассоциированной с тромботическим риском.

1. Динамическое использование метода БМСБК рекомендовать женщинам с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе при исключении инфекционного фактора.

2. Использовать метода БМСБК при первой беременности у женщин, имеющих факторы высокого тромботического риска в качестве скрининга тромбинемии для обоснования назначения антикоагулянтной терапии:

- проведение БМСБК начинать со срока беременности 4-5 недель с интервалом через 2 недели;

- в случае выявления признаков атонической формы нарушения состояния МЦР конъюнктивы рекомендовать исследование системы гемостаза в течении 24 - 72 часов с последующим обследованием на тромбофилии;

- с момента выявления признаков тромботической готовности в МЦР рекомендовать антикоагулянтную терапию в профилактической дозе;

- контролировать эффективность антикоагулянтной терапии, рекомендовать использование лечебной дозы на основании данных динамической БМСБК в непрерывном режиме с отменой терапии НМГ за сутки до родоразрешения;

- возобновлять антикоагулянтную терапию в профилактической дозе через 6-10 часов после родоразрешения до 6-8 недель послеродового периода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
АФС	- антифосфолипидный синдром
АТ-III	- антитромбин III
БМСБК	- биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы
ГС	- группа сравнения
ИАЖ	- индекс амниотической жидкости
ИППП	- инфекции, передающиеся половым путём
ИМТ	- избыточная масса тела
ЗРП	- задержка роста плода
КГ	- контрольная группа
КОК	- комбинированные оральные контрацептивы
КТГ	- кардиотокография
МПК	- маточно-плацентарный кровоток
МЦ	- микроциркуляция
МЦР	- микроциркуляторное русло
НМГ	-низкомолекулярные гепарины
ОГ	- основная группа
ОЦК	- объём циркулирующей крови
ПААГ	- полиакриламидный гель
ПДРФ	- полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПН	- плацентарная недостаточность
ПОНРП	- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПрС	- протеин С
ПСП	- показатель состояния плода
ПЭ	- преэклампсия
РОАГ	- Российского общества акушеров-гинекологов
РФМК	- растворимые фибрин-мономерные комплексы

ФПН	- фетоплацентарная недостаточность
ФПК	- фетоплацентарный кровоток
ЩЛ-25	- щелевая лампа -ЩЛ-25
ЭДТА	- этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКО	- экстракорпоральное оплодотворение
A/V отношение	- артериовенозное отношение
DA	- диаметр артериол
DV	- диаметр венул
PlGF	- Placental Growth Factor (плацентарный фактор роста)
(t-PA)	- тканевой активатор плазминогена
MTHFR	- метилентетрагидрофолатредуктаза
PAI-I	- активатор ингибитора плазминогена
HLA (Human Leukocyte Antigens)	- человеческого лейкоцитарного антигена
TFPI (tissue factor pathway inhibitor)	- Ингибитор пути тканевого фактора

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамян, Г. Р. Клиническое значение выявления антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Г. Р. Абрамян // Практическая медицина. - 2016. - №3(95). – С. 113–188.
2. Айламазян, Э. К. Тромбофилии в акушерской практике [Текст]: методические рекомендации / Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. – 3-е изд. СПб.: Изд-во Н-Л., 2009. – 56 с.
3. Акушерство: национальное руководство [Текст]; под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1735 с. – (Серия "Национальные руководства").
4. Алгоритмы определения параметров бульбарной конъюнктивы [Текст] / А. Н. Дементьев, Р. Р. Базаржапова, С. В. Бянкина [и др.] // Управление, вычислительная техника и информатика. – 2012. – № 2–1 (26). – С. 230–233.
5. Андреев, Д. А. Клиническое значение некоторых фармакологических свойств низкомолекулярных гепаринов для тромбопрофилактики [Текст] / Д. А. Андреев // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 19, №5. – С. 45–50.
6. Андреева, М. Д. Клиническое значение определения маркеров тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе [Текст] / М. Д. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, №2. – С. 13–17.
7. Антифосфолипидный синдром - иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова [и др.]. – 2013, Триада-Х. – 483 с.
8. Астафьева, О. В. Особенности трофобластического кровотока у беременных на сроке с 7-й по 10-ю неделю с тромбофилией сложного генеза [Текст] / О. В. Астафьева, М. А. Асриянц // Медицинская визуализация. – 2016. – №5. – С. 114–119.
9. Атабаева, Х. Л. Принципы предварительной подготовки и управления беременных женщины с преэклампсией на фоне тромбофилии [Текст] / Х. Л.

Атабаева // *Акушерство, гинекология, репродукция*. – 2016. – Т. 10, №4. – С. 30–38.

10. Атабаева, Х. Л. Патогенетическая роль тромбофилии в развитии тяжелых форм преэклампсии [Текст] / Х. Л. Атабаева // *Акушерство, гинекология, репродукция*. – 2014. – Т. 8, №1. – С. 34–36.

11. Бадалова, О. Клинико-диагностическая значимость полиморфизма генов, предрасполагающих к воспалению и тромбофилии [Текст] / О. Бадалова // *Врач*. – 2012. – №1. – С. 83–84.

12. Бадалова, О. Особенности ведения беременности у пациенток с предлежанием плаценты и тромбофилией [Текст] / О. Бадалова // *Врач*. – 2011. – №8. – С. 78–80.

13. Баринов, С. В. Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов беременности у женщин с гестационными коагулопатиями [Текст] / С. В. Баринов, В. Т. Долгих, И. В. Медяникова // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. – 2014. – Т.69, №5-6. – С. 102–106.

14. Баринов, С. В. Принципы профилактики акушерских осложнений, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза [Текст] / С. В. Баринов, И. В. Медяникова, Е. В. Рогова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – Т. 14, №2. – С. 77–81.

15. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: «Ньюдиамед – АО», 2001. – 296 с.

16. Башмакова, Н. В. Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилий в прегравидарный период и во время беременности [Текст] / Н. В. Башмакова, Н. В. Путилова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2011. – Т. 11, №5. – С. 49–53.

17. Белоцерковцева, Л. Д. Патогенетические механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании и преэклампсии [Текст] / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, А. Э. Каспарова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Т.13, №2. – С. 23–36.

18. Бессимптомная отслойка нормально расположенной плаценты в

третьем триместре беременности [Текст] / С. В. Нагорнева, В. С. Прохорова, Е. В. Шелаева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66, №3. – С. 97–104.

19. Богачев, В. Ю. Бемипарин (Цибор®) - низкомолекулярный гепарин нового поколения [Текст] / В. Ю. Богачев // Consilium medicum. Хирургия. – 2011. – №1. – С. 22–25.

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

21. Ведение беременных высокого перинатального риска с диагностированными полиморфизмами генов и приобретенными изменениями гемостаза [Текст] / Т. С. Щербакова, Н. М. Пасман, А. Н. Дробинская // Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине: сборник трудов, программа III Международного конгресса; под ред. Н. М. Пасман, М. Ю. Денисова. – 2017. – С. 177–179.

22. Ведение женщин с тромбофилией на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению [Текст] / М. И. Миравшили, М. С. Зайнулина, И. Ю. Коган [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.61, №5. – С. 60–67.

23. Взаимосвязи в системе мать - плацента - ребенок при состоянии тромботической готовности и гематогенных тромбофилиях [Текст] / Т. В. Белоусова, И. О. Маринкин, В. А. Плюшкин, А. А. Леонова // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т.15, №5. – С. 5–15.

24. Влияние донатора оксида азота и адреналина на гемокоагуляцию и его особенности у женщин в поздние сроки беременности [Текст] / М. М. Клычева, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2015. – №4 (64). – С. 59–62.

25. Воеводин, С. М. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему [Текст] / С. М. Воеводин, Т. В.

Шеманаева, А. И. Щеголев // Гинекология. – 2017. – Т. 19, №4. – С. 50–52.

26. Войцеховский, В. В. Профилактика тромбообразования у больных гематогенными тромбофилиями препаратом дабигатрана этексилат [Текст] / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, Н. Д. Говоров // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2014. – №2. – С. 57–64.

27. Воскресенский, С. Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Доплерометрия. Биофизический профиль [Текст] / С. Л. Воскресенский. - Мн.: Книжный Дом, 2004. – 304 с.

28. Гансбургский, А. Н. Особенности морфогенеза кровеносных сосудов плода при плацентарной недостаточности беременных [Текст] / А. Н. Гансбургский, Л. В. Яльцев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т.60, №3. – С. 45–49.

29. Гахраманлы, Ф. Я. Влияние тромбофилии на неудачи ЭКО [Текст] / Ф. Я. Гахраманлы, Ф. К. Алиева // Проблемы репродукции. – 2012. – Т.18, №6. – С. 40–42.

30. Гемостазиологические нарушения у женщин с генетической тромбофилией и акушерской патологией в анамнезе на фоне заболеваний, передающихся половым путем [Текст] / Н. А. Холманских, Г. Н. Чистякова, Л. А. Пестряева [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2012. – №3(51). – С. 60–65.

31. Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности [Текст] / А. П. Момот, Г. В. Сердюк, Е. Е. Григорьева, М. Г. Николаева // Тромбоз гемостаз и реология. – 2012. – №1. – С. 54–60.

32. Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность [Текст] / А. Л. Фролов, В. А. Кулавский, Ф. М. Канева, А. Ж. Гильманов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, №4. – С. 24–28.

33. Гипертензионные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия [Текст] : клинические рекомендации, направленные письмом МЗ РФ от 07 июня 2016 года № 15-4/10/2-3483.

34. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
35. Гриневич, Т. Н. Сравнительный анализ целесообразности определения лабораторных маркеров антифосфолипидного синдрома для прогноза тромбофилических нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности [Текст] / Т. Н. Гриневич, А. С. Ляликов, М. В. Кажина // Тромбоз гемостаз и реология. – 2016. – №3(67). – С. 34–40.
36. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода [Текст] / И. В. Игнатко, М. А. Карданова, Ю. И. Толкач, И. А. Федюнина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, №5. – С. 36–46.
37. Дементьева, И. И. Патология системы гемостаза [Текст] / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.
38. Джобава, Э. М. Плацентарная недостаточность и угрожающие преждевременные роды: актуальные и спорные вопросы диагностики, терапии и профилактики [Текст] / Э. М. Джобава, С. Ж. Данелян // Лечение и профилактика. – 2012. – №1(2). – С. 56–60.
39. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст] / В. В. Долгов, П. В. Свирин. – М.: Триада, 2005. – 227 с.
40. Жмеренецкий, К. В. Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике гестационных осложнений, ассоциированных с развитием тромбофилии [Текст] / К. В. Жмеренецкий, И. А. Блощинская, С. А. Блощинский // Гинекология. – 2018. – Т. 20, №3. – С. 21–25.
41. Журавлева, Е. В. Противотромботическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией [Текст] / Е. В. Журавлева // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – Т. 8, №2. – С. 11–16.
42. Зайнулина, М. С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с тромбофилией и невынашиванием [Текст] / М. С. Зайнулина, Е. А. Корнюшина // Тромбоз гемостаз и реология. – 2009. – №4 (40). – С. 71–78.

43. Зайнулина, М. С. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений [Текст] / М. С. Зайнулина, Э. К. Айламазян // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С. 3–9.
44. Зайнулина, М. С. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? [Текст] / М. С. Зайнулина, Е. А. Корнюшина, Д. Р. Бикмуллина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т.59, №1. – С. 18–30.
45. Закурина, А. Н. Внутриплацентарный кровоток в III триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью [Текст] / А. Н. Закурина, Н. Г. Павлова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т.63, №5. – С. 51–57.
46. Зарудская, О. М. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности [Текст] / О. М. Зарудская, М. И. Чурносков // Акушерство и гинекология. – 2013. – №7. – С. 4–7.
47. Иванец, Т. Ю. Референсные интервалы для гемостазиологических лабораторных тестов в динамике физиологической беременности [Текст] / Т. Ю. Иванец, М. А. Виноградова, Н. В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2016. – №9. – С. 50–59.
48. Иммуногистохимическое исследование плаценты у женщин с тромбофилией и невынашиванием [Текст] / Е. А. Корнюшина, М. С. Зайнулина, И. Н. Костючек, М. А. Клещев // Гинекология. – 2013. – №6. – С. 61–67.
49. Использование бемипарина в лечении акушерского антифосфолипидного синдрома [Текст] / Н. К. Тетруашвили, Т. Б. Ионанидзе, А. А. Агаджанова, И. В. Менжинская // Гинекология. – 2015. – Т. 17, №3. – С. 49–51.
50. Использование биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике фетоплацентарных проблем, связанных с тромбофилией во время беременности [Текст] / С. А. Блощинский, И. А. Блощинская // Тромбоз гемостаз и реология. – 2016. – №2. – С. 23–33.
51. Использование низкомолекулярных гепаринов в профилактике плацентарной недостаточности [Текст] / Е. Б. Ларина, Д. Б. Лозинская, Е. Ю.

Бугеренко, О. Б. Панина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т.15, №5. – С. 32–37.

52. Исследование физических свойств крови и изменение коагуляционного звена гемостаза, ДВС-синдром [Текст] / А. И. Марченко, В. И. Ярема, Г. М. Королюк [и др.] // Хирург. – 2016. – №6. – С. 30–35.

53. К вопросу о медикаментозной и хирургической профилактике тромбозомболических осложнений при беременности [Текст] / Н. А. Шабанова, М. С. Зайнулина, Н. А. Гордеев, Е. С. Вашукова // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, №3. – С. 5–14.

54. Киношенко, Е. И. Роль Бемипарина в клинической практике [Текст] / Е. И. Киношенко, В. В. Никонов // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №6. – С. 80–85.

55. Кирющенко, П. А. Возможности прогнозирования и профилактики осложнений при сочетанных формах нарушений коагулянтного и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза в акушерской практике [Текст] / П. А. Кирющенко, М. В. Ковалев, М. А. Тамбовцева // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 93–95.

56. Кирющенко, П. А. Эволюция использования гепарина в акушерской практике [Текст] / П. А. Кирющенко, М. В. Ковалев, М. А. Тамбовцева // Акушерство и гинекология. – 2013. – №6. – С. 76–81.

57. Кобчикова, А. В. Исследование уровня гомоцистеина и показателей наследственной тромбофилии у беременных с гестозом [Текст] / А. В. Кобчикова, А. В. Арутюнян, М. С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.61, №2. – С. 21–26.

58. Коркоташвили, Е. Влияние патологии системы гемостаза на репродуктивные потери у женщин с тромбозами [Текст] / Е. Коркоташвили // Врач. – 2010. – №9. – С. 57–61.

59. Корнеева, Н. В. Влияние прекращения курения на микроциркуляцию и эндотелиальную дисфункцию у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Н. В. Корнеева, Б. З. Сиротин // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, №8. – С.

718–723.

60. Коррекция микроциркуляции в клинической практике [Текст] / Н. Чернеховская, В. Шишло, А. Поваляев, З. Шевхужев. – М.: Бином, 2013. – 208 с.

61. Коррекция нарушений гемостаза у самок с экспериментальным гестозом с помощью производных ГАМК [Текст] / И. Н. Тюренков, Л. Б. Иванова, В. И. Карамышева, С. А. Лебедева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.61, №4. – С. 119–123.

62. Краснопольский, В. И. Ведение беременных с тромбофилией [Текст] / В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин, А. П. Мельников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, №4. – С. 79–81.

63. Кричевский, Л. А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови [Текст] / Л. А. Кричевский // Анестезиология и реанимация. – 2015. – № 15-16 (116-117). – С. 42–48.

64. Лахно, И. В. Состояние плода под влиянием антикоагулянтной терапии у беременных с преэклампсией [Текст] / И. В. Лахно // Акушерство и гинекология. – 2014. – №5. – С. 27–31.

65. Лебедев, В. А. Принципы профилактики тромбоэмболических осложнений в гинекологии [Текст] / В. А. Лебедев, И. В. Игнатко // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, №1-2. – С. 11–15.

66. Лоскутова, Т. А. Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии [Текст] / Т. А. Лоскутова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №10. – С. 23–27.

67. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. К. Тетруашвили, К. В. Рудаков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т.10, №4. – С. 67–71.

68. Макаров, И. О. Новые возможности лечения плацентарной недостаточности [Текст] / И. О. Макаров, Т. В. Шеманаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, №4. – С. 50–56.

69. Макацария, А. Д. Плацентарная недостаточность при осложненной

беременности и возможности применения дипиридамола [Текст] / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Н. М. Хамани // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, №4. – С. 72–82.

70. Мамаев, А. Н. Коагулопатии [Текст] / А. Н. Мамаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 268 с.

71. Маниатис, Т. Методы генной инженерии. Молекулярное клонирование [Текст] / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.

72. Массивная тромбоэмболия легочной артерии у молодой женщины с наследственной тромбофилией [Текст] / Ю. Л. Федорченко, Т. А. Коренева, Т. Б. Рогате [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – №3. – С. 130–133.

73. Машкова, Т. Я. Тромбофилии и неудачи ЭКО [Текст] / Т. Я. Машкова // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2015. – Т.9, №3. – С. 17–21.

74. Межгенные взаимодействия в формировании гемостазиологических расстройств при беременности [Текст] / Н. В. Путилова, Т. Б. Третьякова, Л. А. Пестряева [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2015. – №3(63). – С. 46–51.

75. Мирон, А. И. Сравнительная характеристика тромбофилических состояний у женщин с однократными и рецидивирующими потерями беременности [Текст] / А. И. Мирон, О. Е. Голофаст, О. Н. Харкевич // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т.19, №6. – С. 79–86.

76. Моисеев, С. В. Все ли мы знаем о низкомолекулярных гепаринах? [Текст] / С. В. Моисеев, Е. А. Макаров // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23, №5. – С. 5–10.

77. Молекулярно-генетический анализ факторов наследственной тромбофилии при гестозе [Текст] / Е. А. Трифонова, Т. А. Агаркова, Н. А. Габитова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010 – Т.25, №4. – С. 34–36.

78. Момот, А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике [Текст] / А. П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, №1. – С. 36–48.

79. Момот, А. П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека [Текст] / А. П. Момот // Проблемы клинической медицины. –

2012. – №1-4(26-29). – С. 10–15.

80. Момот, А. П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека [Текст] / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Л. П. Цывкина // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 4–9.

81. Морфология плаценты при наследственной тромбофилии [Текст] / А. Н. Дробинская, А. П. Надеев, В. А. Жукова [и др.] // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, №3. – С. 33–36.

82. Мункоева, Д. М. Генодиагностика тромбофилических состояний у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Д. М. Мункоева, Л. И. Колесникова, Л. В. Сутурина, Т. А. Баирова // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, №1. – С. 43–48.

83. Муравьев, А. В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия [Текст] / А. В. Муравьев, П. В. Михайлов, И. А. Тихомирова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т.16, №2. – С. 90–100.

84. Мурашко, А. В. Лабораторные модели плацентарной недостаточности и преэклампсии [Текст] / А. В. Мурашко, Ш. М. Магомедова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, №4. – С. 38–41.

85. Нагайцева, Е. А. Сравнительный анализ эхографических и морфологических изменений при плацентарной недостаточности [Текст] / Е. А. Нагайцева, Н. С. Серова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – №1. – С. 25–38.

86. Нарушение рецептивности эндометрия при первичном бесплодии женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и наследственными тромбофилиями [Текст] / А. С. Занозин, Т. А. Демура, Д. Ю. Колосовский [и др.] // Архив патологии. – 2016. – Т.78, №6. – С. 23–29.

87. Наследственная тромбофилия (фактор V Лейден) и привычное невынашивание беременности (случай из практики) [Текст] / Л. П. Папаян, С. И. Капустин, В. М. Шмелева [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2010. – №2 (42). – С. 72–76.

88. Наследственные и приобретенные тромбофилии: влияние на

функциональное состояние эндометрия и яичников (обзор литературы) [Текст] / Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода, В. В. Коренная [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, №1. – С. 26–29.

89. Невзорова, И. А. Маркеры дисфункции эндотелия (тромбомодулин и фактор Виллебранда) и их клиническое значение у женщин с угрозой самопроизвольного выкидыша [Текст] / И. А. Невзорова, А. И. Пашов, В. Г. Стуров // Вестник молодого ученого. – 2014. – Т.7, №3-4. – С. 36–41.

90. Нестерова, Э. А. Роль родительско-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности [Текст] / Э. А. Нестерова, Н. В. Путилова // Акушерство и гинекология. – 2014. – Т. 21, №12. – С. 5–9.

91. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии [Текст] / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, С. М. Ибрагимова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2018. - Т.12, №2. - С. 55-61.

92. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность терапии и сочетанные эффекты [Текст] / Э. М. Джобава, И. Ю. Ильина, А. А. Чикишева [и др.] // Гинекология. – 2012. – Т.14, №5. – С. 55–58.

93. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: приказ от 1 ноября 2012 года №572н Министерство Здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-po-profilyu-akusherstvo-i-ginekologiya-za-isklyucheniem-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy>.

94. Общие закономерности деформации эритроцитов в сдвиговом потоке [Текст] / Н. Н. Фирсов, В. О. Цветков, К. С. Байбеков [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2006. – №1 (65). – С. 27–31.

95. Озолия, Л. А. Комплексная коррекция тромбофилии у пациенток с синдромом задержки роста плода [Текст] / Л. А. Озолия, И. А. Лапина // Гинекология. – 2014. – Т. 16, №2. – С. 57–61.
96. Озолия, Л. А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии в акушерстве и гинекологии [Текст] / Л. А. Озолия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, №5. – С. 98–101.
97. Оптимизация прегравидарной подготовки у пациенток с акушерскими потерями в анамнезе [Текст] / Л. С. Логутова, Т. С. Будыкина, А. П. Мельников [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17, №2. – С. 74–77.
98. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и уровень гомоцистеина на разных сроках физиологической беременности [Текст] / А. П. Момот, Д. А. Трухина, Д. Е. Белозеров, [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2013. – №3 (59). – С. 53–66.
99. Оценка состояния микроциркуляции сосудов с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / В. Вирабян, Т. Данилина, В. Наумова, А. Жидовинов // Врач. – 2017. – №3. – С. 74–75.
100. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии [Текст] / О. Н. Сергеева, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2015. – Т.70, №5. – С. 599–603.
101. Персонализированный подход к коррекции нарушений системы гемостаза и тромбопрофилактике у беременных с осложнённым акушерским анамнезом [Текст] / С. И. Сафиуллина, Т. А. Вуймо, Н. А. Илизарова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – №12. – С. 58–65.
102. Пестрикова, Т. Ю. Наследственные формы тромбофилий у пациенток с бесплодием, вступающих в программу ВРТ [Текст] / Т. Ю. Пестрикова, Я. П. Порубова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 119–122.
103. Петрухин, В. А. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности [Текст] / В. А. Петрухин, А. П. Мельников, И. А. Половинкина //

Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т.10, №1. – С. 23–28.

104. Плазмаферез как универсальный метод восстановления реологических свойств крови и периферического кровотока [Текст] / Н. Н. Фирсов, Н. В. Агеева, Н. М. Моисеева [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2016. – №2 (66). – С. 19–24.

105. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией [Текст] / Г. Б. Безношенко, Е. Н. Кравченко, Е. В. Рогова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т.14, №5. – С. 4–8.

106. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики [Текст] / А. Л. Унанян, С. Э. Аракелов, Л. С. Полонская [и др.] // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17, №6. – С. 37–40.

107. Погорелова, Т. Н. Влияние модификации первичной структуры цитоплазматических и мембранных белков плаценты на развитие ее недостаточности [Текст] / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, №1. – С. 4–8.

108. Подзолкова, Н. М. Повторные неудачные программы ЭКО: роль тромбофилий с позиции доказательной медицины [Текст] / Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода // Проблемы репродукции. – 2012. – №4. – С. 45–50.

109. Подзолкова, Н. М. Роль тромбофилии у пациенток с неудачами ВРТ в анамнезе [Текст] / Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода, В. А. Даньшина // Проблемы репродукции. – 2014. – Т.20, №6. – С. 28–34.

110. Подзолкова, Н. Оптимизация программ ВРТ у пациенток с наследственной и приобретенной тромбофилией [Текст] / Н. Подзолкова, Ю. Колода, В. Даньшина // Врач. – 2014. – №7. – С. 61–63.

111. Полиморфизм генов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, у пациенток с рецидивирующими потерями беременности в ранние сроки [Текст] / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Н. Н. Страмбовская, Е. П. Белозерцева // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №1. – С. 37–44.

112. Предгравидарная подготовка. Клинический протокол. Утвержден

Протоколом №4П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 года.

113. Преэклампсия [Текст] ; под ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста").

114. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клиничко-морфологические параллели [Текст] / Е. Б. Ларина, Н. А. Олейникова, Д. Б. Ревина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т.26, №1. – С. 35–40.

115. Приобретенные ингибиторы факторов свертывания крови [Текст] / Л. П. Папаян, В. А. Кобилянская, О. А. Смирнова [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2015. – №4 (64). – С. 82–87.

116. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмами генов тромбофилии [Текст] / Е. М. Шифман, С. В. Баринов, В. Т. Долгих [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, №1. – С. 24–28.

117. Путилова, Н. В. Оценка системы гемокоагуляции у беременных с плацентарной недостаточностью и их новорожденных [Текст] / Н. В. Путилова, Э. А. Нестерова, Л. А. Пестряева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17, №1. – С. 9–13.

118. Путилова, Н. В. Скрининговая диагностика патологии гемостаза, ассоциированной с тромбофилией, у пациенток акушерского профиля [Текст] / Н. В. Путилова // Тромбоз гемостаз и реология. – 2014. – №2 (58). – С. 53–56.

119. Путилова, Н. В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения [Текст] / Н. В. Путилова // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С. 31–35.

120. Путилова, Н. В. Эфферентные методы терапии в лечении тромбогенных осложнений гестации у пациенток с тромбофилией [Текст] / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова, Е. Н. Ерофеев // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С. 65–70.

121. Радзинский, В. Е. Беременность и врожденные тромбофилии [Текст] / В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева // Тромбоз гемостаз и реология. – 2011. – №3 (47)

– С. 18–23.

122. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при повторных ранних самопроизвольных выкидышах [Текст] / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Н. Н. Страмбовская, Е. П. Белозерцева // Гинекология. – 2019. – Т.21, №2. – С. 18–22.

123. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжёлой преэклампсии [Текст] / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Н. Н. Страмбовская, К. А. Колмакова // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – №1. – С. 1–13.

124. Роль ангиогенных факторов роста в патогенез преэклампсии и плацентарной недостаточности [Текст] / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Е. Ю. Лысюк [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – №12. – С. 64–70.

125. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, протромботическими состояниями и нарушениями фолатного цикла, у женщин с репродуктивными расстройствами [Текст] / А. Н. Киселева, Е. В. Бутина, Г. А. Зайцева [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2017. – №2 (70). – С. 52–58.

126. Роль системы урокиназного активатора плазминогена в развитии плаценты и патогенезе плацентарной недостаточности [Текст] / Д. Б. Лозинская, А. В. Балацкий, Е. Б. Ларина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т.16, №3. – С. 61–67.

127. Роль соматических заболеваний в реализации неблагоприятных исходов и осложнений беременности, ассоциированных с протромботическим состоянием системы гемостаза [Текст] / Л. О. Бузян, Г. Г. Кетова, В. Ф. Долгушина, С. Л. Черных // Тромбоз гемостаз и реология. – 2015. – №4 (64). – С. 76–81.

128. Сафонова, Т. Н. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях [Текст] / Т. Н. Сафонова, Е. Э. Луцевич, Н. П. Кинтюхина // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, №2. – С. 90–95.

129. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии [Текст] / А. Н. Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Д. В. Печкуров // *Акушерство, гинекология и репродукция*. - 2018. - Т.12, № 3. - С. 17-28.

130. Синауридзе, Е. И. Дабигатран этексилат: новый антикоагулянт для перорального введения [Текст] / Е. И. Синауридзе, Т. А. Вуймо, Ф. И. Атауллаханов // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2017. – Т. 16, №3. – С. 92–104.

131. Сиротин, Б. З. Микроциркуляция: влияние лекарственных препаратов [Текст] / Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий ; М-во здравоохранения и социального развития РФ, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования Дальневосточный гос. мед. ун-т. – Хабаровск : Хабаровская краевая тип., 2010. – 123 с.,

132. Сиротин, Б. З. Влияние прекращения курения на микроциркуляторное русло практически здоровых лиц молодого возраста [Текст] / Б. З. Сиротин, Н. В. Корнеева // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, №1. – С. 67–69.

133. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией [Текст] / М. С. Зайнулина, А. В. Арутюнян, Е. А. Корнюшина [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2010. – Т.59, №4. – С. 90–98.

134. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве [Текст] / В. И. Краснопольский, И. Н. Бокарев, А. П. Мельников // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – Т.10, №2. – С. 20–27.

135. Стрижаков, А. Н. Особенности течения беременности в первом триместре после ВРТ у женщин с генетической тромбофилией и хронической формой ДВС-синдрома [Текст] / А. Н. Стрижаков, Е. Г. Пицхелаури, Н. А. Богачева // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2013. – Т.12, №5. – С. 5–10.

136. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике [Текст] / А. Д. Макацария, В.О Бицадзе, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиншина. – М.: ГЭОТАР-

Медиа, 2017. – 304 с.

137. Тромботические осложнения у больных гемофилией [Текст] / Г. М. Галстян, О. А. Полеводова, А. Ю. Гавриш [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, №7. – С. 76–84.

138. Тромбофилия и беременность [Текст] / М. В. Галайко, О. В. Рыбина, М. С. Литвиненко [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, №3. – С. 409–422.

139. Тромбофилия и исходы беременности [Текст] / А. А. Клепикова, О. С. Золотых, З. П. Евсеева [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – №6. – С. 846–850.

140. Тромбофилия и потеря беременности [Текст] / А. А. Левина, С. А. Васильев, Е. Б. Орел [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2009. – №3(39). – С. 21–28.

141. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности [Текст] / В. О. Бицадзе, А. Д. Микацария, Д. Х. Хизроева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – Т. 60, №5. – С. 22–28.

142. Тяжелые акушерские осложнения как проявление тромботической микроангиопатии [Текст] / А. Д. Макацария, С. В. Акиншина, В. О. Бицадзе, М. Д. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 14, №5. – С. 6–15.

143. Уровень свободной эмбриональной ДНК у пациентки с привычным выкидышем и тяжелой плацентарной недостаточностью [Текст] / Н. Г. Парсаданян, Е. С. Шубина, Н. К. Тетрашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №4. – С. 90–94.

144. Успешный исход беременности у пациентки с привычным невынашиванием беременности и плацентарной недостаточностью, обусловленной тромбофилией высокого риска [Текст] / А. А. Дьяконова, А. А. Агаджанова, Н. И. Федорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №6. – С. 140–143.

145. Филатова, О. В. Реологические свойства крови в зависимости от возраста и пола [Текст] / О. В. Филатова, А. А. Сидоренко, С. А. Агаркова //

Физиология человека. – 2015. – Т.41, №4. – С. 110–118.

146. Фирсова, Л. В. Бемипарин в профилактике тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности и неудачных программах экстракорпорального оплодотворения у женщин со средним и высоким рисками тромбоэмболизма [Текст] / Л. В. Фирсова // Тромбоз гемостаз и реология. – 2015. – №1(61). – С. 57–62.

147. Хизроева, Д. Х. Клиническое значение определения протеина С в акушерской практике [Текст] / Д. Х. Хизроева, И. А. Михайлиди // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т.14, №5. – С. 69–74.

148. Хлыбова, С. В. Влияние гомоцистеина на здоровье и репродукцию: современный взгляд [Текст] / С. В. Хлыбова, И. Д. Ипастова // StatusPraesens. – 2015. – Т. 27, №4. – С. 101–109.

149. Хруслов, М. В. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями [Текст] / М. В. Хруслов, С. Н. Жабин, М. И. Боева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, №2. – С. 6–11.

150. Частота встречаемости тромбофилических полиморфизмов у женщин с синдромом потери плода, проживающих на территории курской области [Текст] / М. В. Хруслов, М. И. Боева, С. Н. Жабин [и др.] // Тромбоз гемостаз и реология. – 2014. – №3(59). – С. 35–38.

151. Чурносов, М. И. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода [Текст] / М. И. Чурносов, О. С. Кокорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, №1. – С. 27–32.

152. Эффективность лечебного плазмафереза в комплексном лечении тромбофилий [Текст] / Г. А. Суханова, С. В. Варламова, И. В. Таусон [и др.] // Вестник службы крови России. – 2016. – №2. – С. 29–33.

153. Эффективность модифицированной бульбарной микроскопии, как достоверного современного метода оценки дебюта гемостазиологических катастроф [Текст] / Б. И. Воробьев, В. Б. Воробьев, А. Л. Зибарев [и др.] //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №5. – С. 31–36.

154. Эффективность применения нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов при врожденной тромбофилии у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [Текст] / А. П. Мельников, В. А. Петрухин, А. В. Голубь [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – №8(4). – С. 316–318.

155. Эффективность различных режимов профилактики тромбозмболических осложнений в клинической практике (ретроспективное исследование) [Текст] / М. В. Белов, А. С. Петроченко, Е. М. Позднякова, В. В. Якусевич // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, №4. – С. 81–89.

156. A critical analysis of low molecular weight heparin use during pregnancy in a tertiary referral centre [Text] / M. S. Kutuk, A. Terzioglu, M. T. Ozgun [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2014. – Vol. 34, no. 2. – P. 131–134.

157. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia [Text] / L. Skeith, M. Carrier, R. Kaaja [et al.] // Blood Journal. – 2016. – Vol. 127, no. 13. – P. 1650–1655.

158. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy [Text] // Obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 132, no. 1. – P. 18–34.

159. Adjusting enoxaparin dosage according to anti-FXa levels and pregnancy outcome in thrombophilic women. A randomised controlled trial [Text] / R. Salim, Z. Nachum, I. Gavish [et al.] // Thrombosis and haemostasis. – 2016. – Vol. 116, no. 4. – P. 687–695.

160. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia [Text] / D. Dłuski, R. Mierzyński, E. Poniedziałek-Czajkowska, B. Leszczyńska-Gorzelać // Journal of Perinatal Medicine. – 2017. – Vol. 46, no. 4. – P. 411–417.

161. Akdemir, Y. Effect of multiple thrombophilic gene mutations on uterine artery blood flow in nonpregnant recurrent pregnancy loss patients: are we searching enough? [Text] / Y. Akdemir, H. Ayvaci, M. Uludogan // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2019. – Jan 31. – P. 1–7.

162. Ali, N. Frequency of hereditary thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss in Northern Pakistan [Text] / N. Ali, F. A. Bhatti, S. A. Khan // The journal of obstetrics and gynecology research. – 2014. – Vol. 40, no. 6. – P. 1561–1566.

163. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia / F. R. Helmo, A. M. M. Lopes, A. C. D. M. Carneiro [et al.] // Pathology, research and practice. – 2018. – Vol. 214, no. 1. – P. 7–14.

164. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications [Text] / J. C. Gris, S. Bouvier, E. Nouvellon [et al.] // Thrombosis research. – 2017. – Vol. 151, no. 1. – P. 34–37.

165. Antiphospholipid antibodies are associated with positive screening for common mental disorders in women with previous pregnancy loss. The NOHA-PSY observational study [Text] / J. C. Gris, F. Cyprien, S. Bouvier [et al.] // The world journal of biological psychiatry. – 2019. – Vol. 20, no. 1. – P. 51–63.

166. Antiphospholipid syndrome [Text] / K. Schreiber, S. Sciascia, P. G. de Groot [et al.] // Nature reviews Disease primers. – 2018. – Vol 4, no. 17103. – P. 28–31.

167. Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review [Electronic resource] / T. Zhang, X. Ye, T. Zhu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94(45). – P. 1732. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912243/>.

168. Applegate, J. S. Factor V Leiden [Text] / J. S. Applegate, D. Gronefeld // Radiologic Technology. – 2019. – Vol. 90, no. 3. – P. 259–273.

169. Association Between - 675 ID, 4G/5G PAI-1 Gene Polymorphism and Pregnancy Loss: A Systematic Review [Text] / G. Adler, E. Mahmutbegovic, A. Valjevac [et al.] // Acta informatica medica. – 2018. – Vol. 26, no. 3. – P. 156–159.

170. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population [Text] / R. Bigdeli, M. R. Younesi, E. Panahnejad [et al.] // Systems biology in reproductive medicine. – 2018. – Vol 64, no. 4. – P. 274–282.

171. Association of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Polymorphisms in Women with Recurrent Pregnancy Loss in Isfahan Province, Iran [Text] / M. T. Kardi,

E. Yousefian, A. Allahveisi, S. Alae // *International journal of preventive medicine*. – 2018. – Vol. 9, no. 1. – P. 13.

172. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia [Text] / S. Triunfo, F. Crovetto, F. Crispi [et al.] // *Placenta journal*. – 2016. – Vol. 42. – P. 44–50.

173. Audette, M. C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency [Text] / M. C. Audette, J. C. Kingdom // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. – 2018. – Vol. 23, no. 2. – P. 119-125.

174. Bałajewicz-Nowak M. The 1691 G > A (factor V Leiden) and 1328 T > C V coagulation factor polymorphisms and recurrent miscarriages [Text] / M. Bałajewicz-Nowak, K. Pityński, T. Milewicz // *Gynekologia polska*. – 2015. – Vol. 86, no. 1. – P. 46–52.

175. Battinelli, E. M. The role of thrombophilia in pregnancy [Electronic resource] / E. M. Battinelli, A. Marshall, J. M. Connors // *Thrombosis*. – 2013. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880751/>.

176. Bauer, K. A. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency [Text] / K. A. Bauer, T. M. Nguyen-Cao, J. B. Spears // *The annals of pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 50, no. 9. – P. 758–767.

177. Blood flow velocity comparison in the eye capillaries and postcapillary venules between normal pregnant and non-pregnant women [Electronic resource] / S. Moka, A. G. Koutsiaris, A. Garas [et al.] // *Microvascular research*. – 2019. – Vol. 127. – Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026-2862\(19\)30139-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026-2862(19)30139-6).

178. Blood rheology during normal pregnancy [Text] / P. Tsikouras, B. Niesigk, G. F. von Tempelhoff [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2018. – Vol. 69, no. 1–2. – P. 101–114.

179. Brenner, B. Thrombophilia in pregnancy and its role in abortion [Text] / B. Brenner // *Women's health*. – 2005. – Vol. 1, no. 1. – P. 35–38.

180. Changes in capillary diameters in pregnancy-induced hypertension [Text] / Z. Rusavy, B. Pitrova, V. Korecko, V. Kalis // *Hypertension in pregnancy*. – 2015. – Vol. 34, no. 3. – P. 307–313.

181. Chudej, J. Thrombophilia in pregnancy [Text] / J. Chudej, I. Plameňová, J. Hudeček // *Ceska gynekologie*. – 2015. – Vol. 80, no. 6. – P. 421–425.

182. Clinical utility of thrombophilia, anticoagulant treatment, and maternal variables as predictors of placenta-mediated pregnancy complications: an extensive analysis [Text] / O. Lafalla, L. M. Esteban, A. C. Lou [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2019. – May 9. – P. 1–11.

183. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / M. B. Cavalcante, M. Sarno, C. T. M. B. Cavalcante [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2019. – Vol. 79, no. 7. – P. 697–704.

184. Colucci, G. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? [Text] / G. Colucci, D. A. Tsakiris // *Clinical and applied thrombosis/ official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2017. – Vol. 23, no. 8. – P. 893–899.

185. Comparison between thrombophilic gene polymorphisms among high risk patients [Electronic resource] / M. Levkova, M. Hachmeriyan, M. Stoyanova [et al.] // *Romanian journal of internal medicine*. – 2019. – Available at: <https://j/rjim.ahead-of-print/rjim-2019-0021/rjim-2019-0021.xml>.

186. Comparison of 2 approaches in management of pregnant women with inherited trombophilias: Prospective analytical cohort study [Electronic resource] / S. Dugalic, M. Petronijevic, A. Stefanovic [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98(34). – E.16883. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/31441864/>

187. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand [Text] / L. C. Fox, S. J. Cohny, J. Y. Kausman [et al.] // *Nephrology (Carlton, Vic.)*. – 2018. – Vol. 23, no. 6. - P. 507–517.

188. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage [Text] / M. Barlik, A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews [et al.] // *Ginekologia polska*. – 2016. – Vol. 87, no. 7. – P. 504–509.

189. Dalteparin for pregnant women with thrombophilia - authors' reply [Text] /

M. A. Rodger, W. M. Hague, J. Kingdom [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, no. 9969. – P. 690.

190. Does anticoagulant therapy improve adverse pregnancy outcomes in patients with history of recurrent pregnancy loss? / O. Aynioglu, H. Isik, A. Sahbaz [et al.] // *Ginekologia polska*. – 2016. – Vol. 87, no. 8. – P. 585–591.

191. Does anticoagulant therapy improve pregnancy outcome equally, regardless of specific thrombophilia type? [Text] / M. Kovac, Z. Mikovic, G. Mitic [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2012. – Vol. 20, no. 2. – P. 184–189.

192. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? [Text] / P. Chaemsathong, D. Cuenca-Gomez, M. N. Plana [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2019. – pii: S0002-9378(19). – P. 31062–2.

193. 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 [Text] / C. Abheiden, M. E. Van Hoorn, W. M. Hague [et al.] // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 123, no. 5. – P. 797–805.

194. Early recurrent miscarriage: Evaluation and management [Text] / V. Gallot, S. Nedellec, P. Capmas [et al.] // *Journal de gynecologie obstetrique et biologie de la reproduction*. – 2014. – Vol. 43, no. 10. – P. 812–841.

195. Effect of Low-Dose Aspirin on Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor (sFlt-1/PlGF Ratio) in Pregnancies at High Risk for the Development of Preeclampsia [Electronic resource] / K. Mayer-Pickel, V. Kolovetsiou-Kreiner, C. Stern [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8, no. 9. – Available at: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1429>.

196. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review [Text] / D. Pintican, A. A. Poienar, S. Strilciuc, D. Mihiu // *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. – 2019. – Vol. 58, no. 4. – P. 454–459.

197. Elayoubi, J. Microangiopathies in pregnancy [Text] / J. Elayoubi, K.

Donthireddy, D. R. Nemaakayala // *BMJ case reports*. – 2018. – Jan 17. – pii: bcr-2017–221648.

198. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension [Text] / A. C. Henriques, F. H. Carvalho, H. N. Feitosa [et al.] // *International journal of gynecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynecology and Obstetrics*. – 2014. – Vol. 124, no. 3. – P. 230–234.

199. Endothelial dysfunction in pregnancies with chronic hypertension [Text] / J. Procházková, M. Procházka, L. Slavík [et al.] // *Ceska Gynekologie*. – 2013. – Vol. 78, no. 3. – P. 230–236.

200. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial [Text] / E. Pasquier, L. de Saint Martin, C. Bohec [et al.] // *Blood Journal*. – 2015. – Vol. 125, no. 14. – P. 2200–2205.

201. EPPI trial Study Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history - an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol [Electronic resource] / K. M. Groom, L. M. McCowan, P. R. Stone [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2016. – Vol. 16, no. 367. – Available at: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-016-1162-y>.

202. Eubanks, A. A. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines [Text] / A. A. Eubanks, S. H. Deering, L. M. Thiel // *American journal of perinatology*. – 2019. – Vol. 36, no. 2. – P. 130–135.

203. Evaluation of Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Sudanese women with severe preeclampsia [Text] / H. O. Elzein, A. A. Saad, A. A. Yousif [et al.] // *Current research in translational medicine*. – 2019. – piiS2452-3186(19). – P. 30031–30035.

204. Evolving paradigm in thrombophilia screening [Text] / N. Ashraf, N. Visweshwar, M. Jaglal [et al.] // *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal*

in haemostasis and thrombosis. – 2019. – Vol. 30, no. 5. – P. 249–252.

205. Factor V Leiden Thrombophilia [Electronic resource] / J. L. Kujovich, M. P. Adam, H. H. Ardinger [et al.] // 1999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>.

206. Factor V Leiden, Prothrombin and MTHFR Mutation in Patients with Preeclampsia, Intrauterine Growth Restriction and Placental Abruption [Text] / V. Livrinova, M. H. Lega, A. H. Dimcheva [et al.] // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2015. – Vol. 3, no. 4. – P. 590–594.

207. Factor-V Leiden G1691A and prothrombin G20210A polymorphisms in Sudanese women with preeclampsia, a case-control study [Electronic resource] / N. A. Ahmed, I. Adam, S. E. G. Elzaki [et al.] // BMC medical genetics. – 2019. – Vol. 20, no. 2. - Available at: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-018-0737-z>.

208. Favaloro, E. J. Genetic Testing for Thrombophilia-Related Genes: Observations of Testing Patterns for Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin Gene "Mutation" (G20210A) [Text] / E. J. Favaloro // Seminars in thrombosis and hemostasis. – 2019. – Vol. 45, no. 7. – P. 730–742.

209. Feasibility of assessment of conjunctival microvascular hemodynamics in unilateral ischemic stroke [Text] / A. Kord Valeshabad, J. Wanek, F. Mukarram [et al.] // Microvascular research. – 2015. – Vol. 100. – P. 4–8.

210. Fetal growth is associated with first-trimester maternal vascular function [Text] / C. Iacobaeus, T. Kahan, G. Jörneskog [et al.] // Ultrasound in obstetrics and gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 48, no. 4. – P. 483–490.

211. Fetal growth restriction: current knowledge [Text] / L. M. Nardozza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Vol. 295, no. 5. – P. 1061–1077.

212. Fogerty, A. E. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy [Text] / A. E. Fogerty // Current treatment options in cardiovascular medicine. – 2017. – Vol. 19 (10). – P. 76.

213. Functional slit lamp biomicroscopy metrics correlate with cardiovascular risk [Text] / V. C. Karanam, L. Tamariz, H. Batawi [et al.] // *The ocular surface*. – 2019. – Vol. 17, no. 1. – P. 64–69.

214. Genetic causes of recurrent miscarriages [Text] / M. Kacprzak, M. Chrzanowska, B. Skoczyła [et al.] // *Ginekologia polska*. – 2016. – Vol. 87, no. 10. – P. 722–726.

215. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia [Text] / E. Reshetnikov, O. Zarudskaya, A. Polonikov [et al.] // *The journal of obstetrics and gynecology research*. – 2017. – Vol. 43, no. 7. – P. 1139–1144.

216. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss [Text] / G. Sottolotta, V. Oriana, C. Latella [et al.] // *Thrombosis research*. – 2006. – Vol. 117, no. 6. – P. 681–684.

217. Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes [Electronic resource] / M. Fernández Arias, E. Mazarico, A. Gonzalez [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – no. 14(2). – Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211114>.

218. Gils, C. Thrombophilia prevalence among women with placenta-mediated pregnancy complications [Text] / C. Gils, M. Nybo // *International journal of gynecology and obstetrics*. – 2016. – Vol. 134, no. 2. – P. 156–159.

219. Grandone, E. Aspirin and heparin in pregnancy [Text] / E. Grandone, M. Villani, G. L. Tiscia // *Expert opinion in pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 16, no. 12. – P. 1793–1803.

220. Groom, K. M. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction [Text] / K. M. Groom, A. L. David // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Feb, Vol. 218(2S). – S. 829–840.

221. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia [Text] / S. M. Stevens, S. C. Woller, K. A. Bauer [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41, no. 1. – P. 154–164.

222. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / E. Mazarico, C. Molinet-Coll, R. J. Martinez-Portilla, F. Figueras // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2019. – Available at: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13730>.

223. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss [Text] / N. Ahangari, M. Doosti, N. Mousavifar [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2019. – Vol. 300, no. 3. – P. 777–782.

224. Hunt, K. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature [Text] / K. Hunt, S. H. Kennedy, M. Vatish // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2016. – Vol. 205. – P. 146–149.

225. Hyperhomocysteinaemia, vascular related pregnancy complications and the response to vitamin supplementation in pregnant women of Pakistan [Text] / S. Bibi, Qureshi, M. Ahmad, P. M. Qureshi [et al.] // *JPMA. The journal of Pakistan Medical association*. – 2010. – Vol. 60, no. 9. – P. 741-745.

226. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study [Text] / S. R. Kahn, R. Platt, H. McNamara [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2009. – Vol. 200, no. 2. - P. 1-5.

227. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort [Text] / S. Perés Wingeyer, F. Aranda, S. Udry [et al.] // *Medicina clinica*. – 2019. – Vol. 152, no. 7. – P. 249–254.

228. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction [Text] / L. Coriu, E. Copaciu, D. Tulbure [et al.] // *Maedica (Buchar)*. – 2014. – Vol. 9, no. 4. – P. 351–355.

229. Kashif, S. The association of factor V leiden mutation with recurrent pregnancy loss [Text] / S. Kashif, M. A. Kashif, A. Saeed // *JPMA Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2015. – Vol. 65, no. 11. – P. 1169–1172.

230. Kato, M. Clinical profiles and risk assessment in patients with antiphospholipid antibodies [Text] / M. Kato, R. Hisada, T. Atsumi // *Expert reviews of clinical immunology*. – 2019. – Vol. 15, no. 1. – P. 73-81.

231. Kemp, M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics [Text] / M. Kemp, W. Thomas // *Lupus*. – 2018. – Vol. 27, no. 1. – P. 28–31.
232. Komsa-Penkova, R. Fetal losses during the maturation of the placenta and the relationship with some procoagulant conditions [Text] / R. Komsa-Penkova, K. Kovacheva, P. Ivanov // *Akush Ginekol (Sofia)*. – 2016. – Vol. 50, no. 5. – P. 3–9.
233. Kujovich, J. L. Thrombophilia and pregnancy complications [Text] / J. L. Kujovich // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2004. – Vol. 191, no. 2. – P. 412-424.
234. Lai, W. K. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction [Text] / W. K. Lai, M. Y. Kan // *Annals of nutrition & metabolism*. – 2015. – Vol. 67, no. 1. – P. 1–12.
235. Leaf, R. K. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications [Text] / R. K. Leaf, J. M. Connors // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2015. – Vol. 23, no. 2. – P. 116–123.
236. Li, X. Y. Diagnosis and treatment of antiphospholipid antibody-related recurrent spontaneous abortion and analysis of therapeutic drugs and pregnancy outcome in 75 patients with antiphospholipid syndrome [Text] / X. Y. Li, J. X. Zhao, X. Y. Liu // *Journal of Peking University(Health Sciences)*. – 2018. – Vol. 50, no. 6. – P. 956–961.
237. Linnemann, B. Antiphospholipid syndrome - an update [Text] / B. Linnemann // *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. – 2018. – Vol. 47, no. 6. p. 451–464.
238. Linnemann, B. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia [Text] / B. Linnemann, C. Hart // *Hamostaseologie*. – 2019. – Vol. 39, no. 1. – P. 39–61.
239. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis [Text] / S. A. Mastrolia, L. Novack, J. Thachil [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2016. – Vol. 116, no. 5. – P. 868–878.
240. Louis-Jacques, A. F. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update [Text] / A. F. Louis-Jacques, L. Maggio, S. T. Romero // *Clinics in laboratory medicine*. – 2016. – Vol. 36, no. 2. – P. 421–434.
241. Low molecular weight heparin treatment and impact of inherited

thrombophilia type in pregnancies with previous adverse outcome [Text] / N. Aracic, D. Roje, I. Drmic Hofman [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2015. – Vol. 28, no. 3. – P. 306–310.

242. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials [Text] / M. A. Rodger, J. C. Gris, J. I. P. de Vries [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, no. 10060. – P. 2629–2641.

243. Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Unexplained Recurrent Miscarriage With Negative Antiphospholipid Antibodies: A Randomized Controlled Trial [Text] / O. M. Shaaban, A. M. Abbas, K. M. Zahran [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2017. – Vol. 23, no. 6. – P. 567–572.

244. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / A. L. Areia, E. Fonseca, M. Areia, P. Moura // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2016. – Vol. 293, no. 1. – P. 81–86.

245. Management of inherited thrombophilia in pregnancy [Text] / L. Ormesher, L. Simcox, C. Tower, I. A. Greer // *Women's health (London, England)*. – 2016. – Vol. 12, no. 4. – P. 433–441.

246. Maternal Thrombophilia and Recurrent Miscarriage - Is There Evidence That Heparin is Indicated as Prophylaxis against Recurrence? [Text] / A. L. Stefanski, C. Specker, R. Fischer-Betz [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – Vol. 78, no. 3. – P. 274–282.

247. Measurement variability of the bulbar conjunctival microvasculature in healthy subjects using functional slit lamp biomicroscopy (FSLB) [Text] / Z. Xu, H. Jiang, A. Tao [et al.] // *Microvascular research*. – 2015. – Vol. 101. – P. 15–19.

248. Microcirculation in pregnancy [Text] / I. Abdo, R. B. George, M. Farrag [et al.] // *Physiological research*. – 2014. – Vol. 63, no. 4. – P. 395–408.

249. Middeldorp, S. New studies of low-molecular-weight heparin in pregnancy [Text] / S. Middeldorp // *Thrombosis research*. – 2015. – Vol. 135, no. 1. – P. 26–29.

250. Morphological Survey of Placenta in Trombophilia Related Hypoperfusion

of Maternal-Fetal Blood Flow [Text] / E. L. Ciurea, C. Berceanu, N. L. Voicu [et al.] // Current health sciences journal. – 2018. – Vol. 44, no. 1. – P. 85–91.

251. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction [Text] / M. Egbor, T. Ansari, N. Morris [et al.] // BJOG an international journal of obstetrics and gynecology. – 2006. – Vol. 113, no. 5. – P. 580–589.

252. Obstetric and neonatal outcomes in pregnant women treated with high-dose thromboprophylaxis: a retrospective, single-center study [Electronic resource] / K. Bremme, A. Lannemyr, L. Tyni, R. Chaireti // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2019. – Jul 21. – P. 1-4. – Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2019.1644312>.

253. Obstetric antiphospholipid syndrome [Text] / A. Antovic, M. Sennström, K. Bremme, E. Svenungsson // Lupus science & medicine. – 2018. – Vol. 5, no. 1. – E. 000197.

254. Olson, J. D. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications [Text] / J. D. Olson // Advances in clinical chemistry. – 2015. – Vol. 69. – P. 1–46.

255. Outcomes of threatened abortions after anticoagulation treatment to prevent recurrent pregnancy loss [Text] / A. Rottenstreich, H. Amsalem, G. Kleinstern, Y. Kalish // Reproductive biomedicine online. – 2017. – Vol. 35, no. 4. – P. 461–467.

256. Pabinger, I. Thrombophilia and pregnancy outcomes [Text] / I. Pabinger, R. Vormittag // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2005. – Vol. 3, no. 8. – P. 1603–1610.

257. Perinatal complications related to inherited thrombophilia: review of evidence in different regions of the world [Electronic resource] / S. Dugalic, M. Petronijevic, A. Stefanovic [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2019. – May 9. – P. 1–11. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2019.1669017>.

258. Placental histopathology in preterm fetal growth restriction [Text] / A. Sehgal, J. E. Dahlstrom, Y. Chan, B. J. Allison [et al.] // Journal of pediatrics and child

health. – 2019. – Vol. 55, no. 5. – P. 582-587.

259. Placental lesions of vascular insufficiency are associated with anti-angiogenic state in women with preeclampsia [Text] / K. Baltajian, J. L. Hecht, J. B. Wenger [et al.] // *Hypertension in Pregnancy Journal*. – 2014. – Vol. 33, no. 4. – P. 427–439.

260. Placental Pathological Findings following Adjusting Enoxaparin Dosage in Thrombophilic Women: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial [Text] / G. Garmi, N. Zafran, M. Okopnik [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2019. – Vol. 119, no. 1. – P. 87-91.

261. Placenta-mediated pregnancy complications are not associated with fetal or paternal factor V Leiden mutation [Text] / J. Nevalainen, J. Ignatius, E. R. Savolainen [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2018. – Vol. 230. – P. 32–35.

262. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Polymorphism Confers a Genetic Contribution to the Risk of Recurrent Spontaneous Abortion: An Updated Meta-Analysis [Text] / Z. Huang, W. Tang, Z. Liang [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2017. – Vol. 24, no. 11. – P. 1551–1560.

263. Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again [Text] / M. A. Dempsey, K. Flood, N. Burke [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2015. - Vol 188. – P. 61–65.

264. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay [Text] / C. K. Walker, P. Krakowiak, A. Baker [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2015. – Vol. 169, no. 2. – P. 154–162.

265. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis [Text] / F. N. Croles, K. Nasserinejad, J. J. Duvekot [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2017. – Vol. 359. – J. 4452.

266. Primary and secondary thrombophilia: pathogenesis, clinical presentation, approaches to thrombotic complications prevention and treatment [Text] / O. M. Bereziuk, J. V. Mazur, G. K. Berko [et al.] // *Wiadomosci lekarskie*. – 2019. – Vol. 72,

no. 5. – P. 908-913.

267. Pritchard, A. M. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss [Text] / A. M. Pritchard, P. W. Hendrix, M. J. Paidas // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol 59, no. 3. – P. 487–497.

268. Rasmussen, A. High frequency of congenital thrombophilia in women with pathological pregnancies? [Text] / A. Rasmussen, P. Ravn // *Acta obstetrician et gynecologica Scandinavica*. – 2004. – Vol. 83, no. 9. – P. 808–817.

269. Rath, W. Pharmacological Thromboprophylaxis during Pregnancy and the Puerperium: Recommendations from Current Guidelines and their Critical Comparison [Text] / W. Rath, P. Tsikouras, G. F. von Tempelhoff // *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. – 2016. – Vol. 220, no. 3. – P. 95–105.

270. Risk factors and role of low molecular weight heparin in obstetric complications among women with inherited thrombophilia - a cohort study [Text] / M. M. Clavijo, C. V. Mahuad, MLAV Reparaz [et al.] // *Hematology, transfusion and cell therapy*. – 2019. – Jun 20. Pii. – S. 2531–1379(19)30085-9.

271. Risk factors for thromboembolic disease in young women-the role of hormones [Text] / C. Tromeur, R. Le Mao, P. Jago [et al.] // *Revue des maladies respiratoires*. – 2019. – Vol. 36, no. 2. – P. 219–226.

272. Scheres, L. J. J. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy [Text] / L. J. J. Scheres, I. M. Bistervels, S. Middeldorp // *Blood reviews*. – 2019. – Vol. 33. – P. 82–97.

273. Schreiber, K. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome [Text] / K. Schreiber, M. Radin, S. Sciascia // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. – 2017. – Vol. 29, no. 6. – P. 397–403.

274. Seferovic, M. D. Increased Umbilical Cord PAI-1 Levels in Placental Insufficiency Are Associated with Fetal Hypoxia and Angiogenesis [Electronic resource] / M. D. Seferovic, M. B. Gupta // *Disease markers*. – 2016. – Article ID 7124186. – Available at: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2016/7124186/>.

275. Sehgal, A. Vascular changes in fetal growth restriction: clinical relevance and future therapeutics [Text] / A. Sehgal, P. Murthi, J. E. Dahlstrom // *Journal of*

perinatology. – 2019. – Vol. 39, no. 3. – P. 366-374.

276. Sergi, C. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association [Text] / C. Sergi, T. Al Jishi, M. Walker // Archives of gynecology and obstetrics. – 2015. – Vol. 291, no. 3. – P. 671–679.

277. Study protocol for a randomised controlled trial: treatment of early intrauterine growth restriction with low molecular weight heparin (TRACIP) [Text] / E. Mazarico, A. Peguero, M. Camprubí [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Oct 23. – Vol. 8(10). – e020501.

278. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women [Text] / A. Jusić, D. Balić, A. Avdić [et al.] // Medicinski glasnik. – 2018. – Vol. 15, no. 2. – P. 158–163.

279. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome [Text] / N. Aracic, D. Roje, I. A. Jakus [et al.] // Yonsei medical journal. – 2016. – Vol. 57, no. 5. – P. 1230–1235.

280. The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations [Text] / D. Serapinas, E. Boreikaite, A. Bartkeviciute [et al.] // Reproductive Toxicology. – 2017. – Vol. 72. – P. 159–163.

281. The interaction effect of angiogenesis and endothelial dysfunction-related gene variants increases the susceptibility of recurrent pregnancy loss [Text] / E. A. Trifonova, M. G. Swarovskaya, O. A. Ganzha [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2019. – Vol. 36, no. 4. – P. 717-726.

282. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia [Text] / D. Mitriuc, O. Popușoi, R. Catrinici, V. Friptu // Medicine and pharmacy reports. – 2019. – Vol. 92, no. 2. – P. 106-110.

283. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages [Text] / R.

Nahas, W. Saliba, A. Elias, M. Elias // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2016. – Vol. 24, no. 1. – P. 122–128.

284. The role of low molecular weight heparin in women with hereditary thrombophilia for good perinatal outcome [Text] / V. Sokol, M. Ivanišević, M. Herman, J. Đelmiš // *Acta clinica Croatica*. – 2016. – Vol. 55, no. 2. – P. 309–315.

285. Therapeutic Options in Pregnant Women with Thrombophilia Depending on the Genetic Mutations- a Prospective Study [Text] / J. G. Nacea, I. Rotaru, A. M. Patrascu, N. Cernea // *Current health sciences journal*. – 2018. – Vol. 44, no. 3. – P. 288–293.

286. Thrombophilia and Pregnancy Complications [Text] / L. E. Simcox, L. Ormesher, C. Tower, I. A. Greer // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16, no. 12. - P. 28418–28428.

287. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues [Text] / M. U. Barut, M. Bozkurt, M. Kahraman [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2018. – Vol. 24. – P. 4288–4294.

288. Thrombophilia Markers in Patients with Recurrent Early Miscarriage [Text] / Y. Wang, X. Lin, Q. Wu [et al.] // *Clinical laboratory*. – 2015. – Vol. 61, no. 11. – P. 348–356.

289. Thrombophilia, risk factors and prevention [Text] / E. Campello, L. Spiezia, A. Adamo, P. Simioni // *Expert review of hematology*. – 2019. – Vol. 12, no. 3. – P. 147–158.

290. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem! [Text] / W. J. Kist, N. G. Janssen, J. J. Kalk [et al.] // *Thrombosis and hemostasis*. – 2008. – Vol. 99, no. 1. – P. 77-85.

291. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss [Text] / K. Farahmand, M. Totonchi, M. Hashemi [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, no. 8. – P. 1269–1273.

292. Tur-Torres, M. H. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss [Text] / M. H. Tur-Torres, C. Garrido-Gimenez, J. Alijotas-Reig // *Best Practice & Research*

Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2017. – Vol. 42. – P. 11–25.

293. Unfractionated heparin and placental pathology in high-risk pregnancies: secondary analysis of a pilot randomized controlled trial [Text] / R. D'Souza, S. Keating, M. Walker [et al.] // Placenta. – 2014. – Vol. 35, no. 10. – P. 816–823.

294. Videomicroscopy as a tool for investigation of the microcirculation in the newborn [Electronic resource] / I. M. Wright, J. L. Latter, R. M. Dyson [et al.] // Physiological reports. – 2016. – Vol. 4, no. 19. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064131/>.

295. Women with homozygous AT deficiency type II heparin-binding site (HBS) are at high risk of pregnancy loss and pregnancy complications [Text] / J. Kraft, R. Sunder-Plassmann, C. Mannhalter [et al.] // Annals of hematology. – 2017. – Vol. 96, no. 6. – P. 1023–1031.

296. Wu, C. Imaging placental function: current technology, clinical needs, and emerging modalities [Text] / C. Wu, C. L. Bayer // Physics in medicine and biology. – 2018. – Vol. 63, no. 14. – DOI: 10.1088/1361-6560/aaccd9.