

ГЕМОСТАЗ

HEMOSTASIS

Тромбофилия и беременность

**М.В. Галайко, О.В. Рыбина, М.С. Литвиненко,
Ю.В. Климов, Б.Ю. Альтшулер, А.В. Губкин**

Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», ул. Будаиская, д. 2, Москва, Российская Федерация, 129128

Thrombophilia and Pregnancy

**MV Galaiko, OV Rybina, MS Litvinenko,
YuV Klimov, BYu Al'tshuler, AV Gubkin**

NA Semashko Central Clinical Hospital No. 2, 2 Budaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 129128

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. У женщин с предрасположенностью к тромбозам (с тромбофилией) во время беременности развивается патологическая гиперкоагуляция, что может привести к ранним и поздним репродуктивным потерям. К наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии относятся дефицит антитромбина III, протеина С, мутация Лейден, наследственная гипергомоцистеинемия и мутации некоторых других факторов свертывания. Кроме того, существует группа тромбофилий, обусловленных гиперагрегацией. В настоящее время наиболее безопасными и эффективными препаратами для профилактики и терапии тромботических осложнений считаются гепарин и его производные. Однако оценить эффективность гепаринов при использовании лишь стандартных методов изучения гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время) и маркеров внутрисосудистой активации свертывания (растворимые фибрин-мономерные комплексы, D-димер) невозможно в связи с недостаточной их чувствительностью. Одним из новых тестов качественной и количественной оценки коагуляционного состояния плазмы, способным фиксировать даже минимальные сдвиги равновесия свертывающей системы, считается исследование тромбодинамики.

Цель. Оценить целесообразность применения теста тромбодинамики у женщин с патологией беременности в I триместре. Доказать возможность его применения как наиболее чувствительного метода контроля терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Методы. В исследование включены 23 беременные с акушерско-гинекологической патологией и/или тромботическими осложнениями в анамнезе и угрозой прерывания беременности в I триместре. Женщины были в возрасте 22–38 лет (медиана 30 лет). Интегральная оценка системы гемостаза проводилась с помощью теста тромбодинамики.

Результаты. Терапия НМГ под контролем тромбодинамики проведена у 20 из 23 женщин. В результате статистически значимо изменялись только показатели тромбодинамики ($p < 0,05$). У 14 женщин беременность закончилась родами здоровыми детьми на сроках 38–40 нед. (все пациентки в I триместре получали НМГ).

Заключение. Тест тромбодинамики — наиболее надежный метод контроля терапии НМГ, поскольку позволяет фиксировать даже минимальные сдвиги равновесия свертывающей системы.

Background. Women with a predisposition to thrombosis (thrombophilia) during pregnancy develop pathological hypercoagulation, which can lead to early and late pregnancy losses. The most significant polymorphisms of thrombophilia genes include antithrombin III deficiency, protein C deficiency, Leiden mutation, hereditary hyperhomocysteinemia, and mutations of other clotting factors. In addition, several forms of thrombophilia are caused by hyperaggregation. Currently, heparin and its derivatives are considered the safest and most effective agents for the prevention and therapy of thrombosis. However, it is impossible to evaluate the efficacy of heparins using only standard methods (activated partial thromboplastin time, thrombin time, prothrombin time) and markers of intravascular coagulation activation (soluble fibrin-monomer complexes, D-dimer) due to their insufficient sensitivity. One of the new tests of qualitative and quantitative evaluation of the plasma coagulation system is thrombodynamics test, which allows to detect even minimal coagulation disturbances.

Aim. The aim was to evaluate the use of the thrombodynamics test in women with first trimester pregnancy pathology. The authors aimed to show the high sensitivity of this test for the monitoring of treatment with low molecular weight heparins (LMWH).

Methods. The study included 23 pregnant women with pregnancy pathology and/or history of thrombosis and threatening miscarriage in the first trimester. The women were aged 22–38 years (median age 30 years). The complex evaluation of the hemostatic system was performed using the thrombodynamics test.

Results. LMWH therapy with the thrombodynamics monitoring was administered to 20 of 23 women. The statistically significant changes were observed only for thrombodynamics indices ($p < 0.05$). The total of 14 women delivered healthy children at 38–40 weeks (all patients received LMWH in the first trimester).

Conclusion. The thrombodynamics test was the most reliable method of monitoring LMWH therapy, since it allows recording even minimal coagulation disturbances.

Ключевые слова: тромбофилия, беременность, тромбодинамика.

Keywords: thrombophilia, pregnancy, thrombodynamics.

Получено: 27 февраля 2017 г.

Принято в печать: 8 мая 2017 г.

Received: February 27, 2017

Accepted: May 8, 2017

Для переписки: Андрей Владимирович Губкин, канд. мед. наук, ул. Будайская, д. 2, Москва, Российская Федерация, 129128; e-mail: gubkinav@gmail.com

Для цитирования: Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С. и др. Тромбофилия и беременность. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):409–22.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422

For correspondence: Andrei Vladimirovich Gubkin, PhD, 2 Budaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 129128; e-mail: gubkinav@gmail.com

For citation: Galaiko MV, Rybina OV, Litvinenko MS, et al. Thrombophilia and Pregnancy. Clinical oncohematology. 2017;10(3):409–22 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422

ВВЕДЕНИЕ

Изменения со стороны системы гемостаза возникают при самых различных физиологических и патологических состояниях.

Такой физиологический для организма женщины процесс как беременность сопровождается смещением баланса гемостаза в сторону гиперкоагуляции, которая считается естественной реакцией организма на ожидаемую физиологическую кровопотерю во время родов и в послеродовом периоде. Это проявляется активацией свертывания, главным образом за счет повышения уровня факторов свертывания, снижением активности протеина S и одновременно уменьшением активности фибринолиза, за счет значительного повышения ингибитора активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI-1 и PAI-2) [1–3].

Тромбофилия — это наследственная или приобретенная предрасположенность к тромбозам. Следует отметить, что тромбофилия — это только предрасположенность, но не заболевание как таковое. Обычно клиническую значимость тромбофилия приобретает при наличии факторов риска (онкологические заболевания, прием пероральных контрацептивов, беременность, послеродовой период и др.) [4].

Принято выделять наследственную и приобретенную тромбофилию. Наиболее частая форма приобретенной тромбофилии — антифосфолипидный синдром. Причиной еще одной формы приобретенной тромбофилии может быть ВИЧ. В этом случае развитию тромбозов способствует как само заболевание (ВИЧ-инфекция), так и противовирусная фармакотерапия [5].

При наследственной тромбофилии предрасположенность к формированию тромбов обусловлена генетическими мутациями.

В настоящей статье речь пойдет главным образом о наследственной тромбофилии у беременных, возможностях антикоагулянтной терапии, методах коагулологического контроля и коррекции терапии.

Носительство полиморфизмов генов тромбофилии способно усилить гиперкоагуляцию во время беременности и стать причиной осложнений. Тромбофилия, согласно литературным данным, имеет высокую степень корреляции с осложнениями беременности: спонтанные аборт, привычное невына-

шивание, отслойка плаценты, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия [6–9].

ПАТОГЕНЕЗ

Импантация плодного яйца, инвазия трофобласта (поверхностный слой клеток бластоцисты) и плацентация — основные этапы, которые претерпевает материнский организм в I и начале II триместра беременности. Эмбрион, имплантируясь, «прорывает» через эпителиальный слой эндометрия матки, повреждая при этом эндотелий, гладкомышечный слой сосудов матери, а также изменяет кровоток [10]. Материнский организм вынужден адаптироваться путем различных перестроек, в первую очередь, в эндокринной системе и в системе комплемента. Меняется сосудистый тонус путем изменения секреции вазодилататоров и вазоконстрикторов (простагландин/тромбоксан), система гемостаза. Так, например, активированный протеин С помимо антикоагулянтного действия облегчает инвазию трофобласта, поскольку обладает цитопротективными свойствами [11, 12]. Умеренный гипофибринолиз при физиологически протекающей беременности необходим для предотвращения геморрагий во время инвазии трофобласта. Следовательно, экстра- и интраваскулярное отложение фибрина являются частью физиологического процесса. Это объясняет повышенную секрецию эндометрием PAI-1, тканевого фактора и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов. По данным исследования Т. Asahina и соавт., достаточный уровень материнского фактора XIII необходим для формирования цитотрофобластического щита, играющего важную роль для адекватной инвазии трофобласта [13].

Очевидно, что наличие тромбофилии может приводить как к тромботическим нарушениям, так и изменениям инвазии трофобласта. Например, носительство полиморфизма гена PAI-1 4G/4G в условиях физиологического (гестационного) гипофибринолиза приводит к чрезмерной депозиции фибрина и, как следствие, к нарушению имплантации плодного яйца. Дефицит протеина С и/или протеина S снижает цито-

протективное воздействие путем усиления апоптоза клеток трофобласта, что также приводит к дефекту имплантации. Таким образом, генетическая тромбофилия в I триместре обуславливает дефект глубины инвазии трофобласта, что в дальнейшем приводит к эндотелиопатии и клинически может проявляться преэклампсией. На более поздних сроках беременности тромбофилия вызывает тромбозы микроциркуляторного русла плаценты и нередко — тромбозы сосудов пуповины. Клинически это проявляется поздними репродуктивными потерями: первичная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, синдром задержки развития плода [10]. Это подтверждает исследование А. Ману и соавт., в которое было включено 68 женщин с осложнениями беременности: внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты, внутриутробная задержка роста плода. Всем женщинам выполняли исследование полиморфизмов генов тромбофилии. Гистологически у носительниц генов тромбофилии статистически значимо чаще отмечались инфаркты плаценты, тромбоз спиральных артерий, фибриноидный некроз и тромбоз сосудов децидуальной оболочки [14].

К наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии относятся дефицит антитромбина III, протеина С, резистентность к протеину С (мутация Лейден), мутация FII (G20210), генетически обусловленное повышение факторов VII, VIII, IX, XI, XIII, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (наследственная гипергомоцистеинемия) [15].

Отмечена связь между тромбофилией, «застывшей» беременностью и спонтанными абортами. В исследовании В. J. Sanson и соавт. [16] было включено 129 женщин как минимум с одной беременностью в анамнезе. Суммарное количество беременностей у женщин с выявленным дефицитом антикоагулянтов составило 188 случаев. У 60 из них был обнаружен дефицит одного из природных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин III), у 42 (22,3 %) — констатирована «застывшая беременность» или произошли спонтанные аборты.

В исследовании В. Lenz и соавт. представлен гораздо более широкий спектр осложнений беременности и маркеров тромбофилии [17]. Всего было включено 203 беременные. В первой группе была 101 женщина с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТО) в анамнезе и/или осложнениями беременности (средний возраст 30 лет). Контрольная группа состояла из 102 здоровых беременных (средний возраст 28 лет). Первое место среди осложнений беременности заняли спонтанные аборты (48,5 %), второе разделили между собой преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets — гемолиз, повышение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения), третье — потеря плода на сроке более 20 нед. (33,7 %). Лабораторные тесты включали генетические полиморфизмы (FVL 1691GA, FII G20210A, MTHFR 677C/T, PAI-1 4G/4G), исследование протеинов С и S, антитромбина III, волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител и анти-β2-гликопротеида-1. Результаты исследования показали, что осложнения беременности и ВТО в

анамнезе в 10 раз больше связаны с наследственной и приобретенной тромбофилией по сравнению с контрольной группой [17].

По мнению Р.М. Manuccio и М. Franchini, мутации Лейден и протромбина служат основными генетическими детерминантами тромбофилии [18].

Замена аденина на гуанин в положении 1691 экзона 10 гена F5 приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 аминокислотной последовательности и называется **мутацией Лейден (FVL)**. Данная мутация локализована в участке гена, кодирующего сайт расщепления плазменного коагуляционного фактора V, от которого зависит его способность к расщеплению или деградации под действием активированного протеина С. В результате мутации коагуляционный фактор V приобретает резистентность к активированному протеину С, при этом его прокоагулянтная активность сохраняется [19, 20].

Мутация протромбина (G20210A) является следствием замены гуанина на аденин в положении 20210 нетранслируемого региона гена протромбина и приводит к увеличению уровня протромбина в плазме [21].

Во многих исследованиях продемонстрирована высокая частота обнаружения мутации FVL и мутации протромбина G20210A при различных осложнениях беременности. Например, О. Kocher и соавт. при обследовании 5000 женщин с различными осложнениями беременности в анамнезе (привычное невынашивание, преэклампсия, задержка роста плода, отслойка плаценты, преждевременные роды) выявили значимую связь между носительством мутации FVL и «застывшей беременностью» [22].

По данным метаанализа С. Sergi и соавт., женщины с двумя и более спонтанными абортами в анамнезе чаще бывают носительницами мутации FVL в сравнении с контрольной группой женщин (критерий включения в контрольную группу — как минимум одни нормальные роды в анамнезе) [23].

В 37 исследованиях (5400 женщин с двумя и более спонтанными абортами по невыясненным причинам в анамнезе и 4640 здоровых женщин), включенных в метаанализ Н. Gao и соавт., показан значимый высокий риск привычного невынашивания у пациенток с гетеро- и гомозиготными мутациями протромбина G20210A [24].

Согласно данным исследования D. Mierla и соавт., привычное невынашивание связано с носительством двух полиморфизмов (гомо- и гетерозиготная мутации FVL и FII G20210A) [25].

По данным Е.А. Калашниковой и С.Н. Кокаровцевой, при обследовании российской популяции женщин с привычным невынашиванием и патологией беременности во II и III триместрах обнаружена статистически значимая связь мутации FVL и указанной выше патологии [26].

Среди полиморфизмов генов тромбофилии, участвующих в патогенезе патологии беременности, не последнюю роль играет **мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)**.

В норме MTHFR катализирует реакцию превращения 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является основной

формой фолатов и донором карбоксильных групп, необходимых для реметилирования гомоцистеина в метионин. Замена цитозина на тимин в позиции 677 или замена цитозина на аденин в позиции 1298 гена MTHFR приводят к синтезу дефектной термоллабильной 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, ферментативная активность которой существенно ниже нормы. Как следствие, нарушается фолат-зависимый цикл метилирования гомоцистеина, что обуславливает гипергомоцистеинемию, гипергомоцистеинурию, гипометионинемию.

Кроме MTHFR важную роль в обмене метионина и гомоцистеина играют метионинсинтаза (MTR), редуктаза метионинсинтазы (MTRR), цистатион-β-синтаза (CBS) [27, 28].

Клинически гипергомоцистеинемия может приводить к нейродегенеративным заболеваниям (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона). Это объясняется способностью гомоцистеина проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать деструктивное воздействие на нейроны. Токсическое действие гомоцистеина на эндотелий сосудов приводит к атеросклерозу, сердечно-сосудистым заболеваниям [29, 30].

Мутации гена MTHFR статистически значимо чаще встречаются у женщин с привычным невынашиванием или гестозом по сравнению с контрольной группой в исследовании М.Г. Спиридоновой и соавт. Наличие патологической гомозиготы (MTHFR C677T генотип TT) связано с гипергомоцистеинемией, невынашиванием беременности и гестозом по сравнению с контрольной группой. При анализе частоты генотипов полиморфного варианта A1298C гена MTHFR в группе беременных с гестозом генотип CC встречается в 2,5 раза чаще в группе с невынашиванием беременности и в 2,8 раза чаще по сравнению с контрольной группой [31].

В некоторых зарубежных исследованиях не выявлено зависимости между носительством патологического гена MTHFR и неблагоприятными исходами беременности. Однако сочетание этой мутации с другими полиморфизмами значительно увеличивает риск осложнений беременности. Так, например, комбинация мутации гена MTHFR C677T с PAI-1 (4G/4G) демонстрирует высокую корреляцию с внутриутробной гибелью плода. Комбинация с мутацией FVL увеличивает риск невынашивания, причем главным образом до 12 нед., а сочетание с мутацией фактора VIII — с отслойкой плаценты [32, 33].

Мутация гена PAI-1. PAI-1 — основной физиологический ингибитор тканевого активатора плазминогена, урокиназы и регулятор фибринолиза. Этот фермент синтезируется в эндотелиальных клетках. Важно отметить, что существует также PAI 2-го типа. PAI-2 в большом количестве был выделен из человеческой плаценты, в связи с чем в литературе может встречаться термин «плацентарный PAI», ингибирующий тканевую урокиназу (u-PA).

Концентрация PAI-1 стойко увеличивается после 20 нед. беременности, к родам она повышается втрое по сравнению с нормой у небеременной женщины. PAI-2 определяется в плазме на 12-й неделе, к родам увеличивается в 25 раз от исходного уровня и продолжает циркулировать до 7 дней после родов [34–36].

Таким образом, можно заключить, что фибринолиз при физиологически протекающей беременности блокируется со стороны эндотелия и со стороны плаценты.

Мутация гена PAI-1 заключается в выпадении пятого нуклеотида гуанина из промоторной части гена (аллель 4G), кодирующего PAI-1, что увеличивает синтез данного белка у гомозиготных носителей (4G/4G) на 30 % по сравнению с нормой (5G/5G) [37, 38].

Исходя из этого, при наличии и без того слабой фибринолитической активности во время беременности носительство мутантного гена PAI-1 значительно увеличивает шансы возникновения тромбозов в период беременности.

Метаанализ 40 исследований по изучению мутаций генов тромбофилии рассматривает мутацию гена PAI-1, а именно полиморфизмы 4G/4G и 4G/5G, как один из факторов рисков привычного невынашивания [39, 40].

Особый интерес представляет **группа тромбофилий, обусловленных гиперагрегацией**. Как известно, тромбоцит имеет двухслойную фосфолипидную мембрану, в которую встроены гликопротеидные рецепторы, взаимодействующие со стимуляторами адгезии и агрегации. Гликопротеидные рецепторы тромбоцитов принадлежат к различным семействам: интегринам, селектинам, квадраспадинам, гликопротеидам, молекулам адгезии клеточных иммуноглобулинов.

Среди гликопротеидных рецепторов наиболее важны фибриногеновый рецептор, включающий α- и β-цепи (GPIIb/IIIa, αIIbβ3), рецептор фактора Виллебранда (GPIb-complex), коллагеновый рецептор (GPIa/IIa, α2, β1, VLA-2) [41–43].

Мутации генов, кодирующих α- и β-цепи фибриногенового рецептора тромбоцитов, могут приводить к повышению чувствительности последнего к специфическим лигандам, что сопровождается повышенной агрегацией тромбоцитов и, следовательно, увеличением риска тромбообразования [43]. Наиболее изучена мутация гена, кодирующего β3-субъединицу рецептора фибриногенового рецептора (интегрин β3, или ITGB3). Мутация описана P.J. Newman и соавт. в 1989 г. [44].

В позиции 1565 экзона 2 данного гена происходит замена тимина на цитозин, что, в свою очередь, приводит к замене лейцина на пролин в 33-м участке аминокислотной последовательности. Как результат, мутация ITGB3 вызывает повышение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* [45].

Широко известна мутация коллагенового рецептора тромбоцитов — интегрин α2 (ITGα2). Он представляет собой гетеродимер, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц (α2 и β1). В случае замены цитозина на тимин в положении 807 экзона гена, кодирующего α2-субъединицу, увеличивается плотность коллагеновых рецепторов на поверхности тромбоцитов, что усиливает их адгезию, при этом структура рецептора не меняется [43, 46].

У носителей полиморфизма TT экспрессия коллагеновых рецепторов увеличена в 10 раз по сравнению с носителями физиологической гомозиготы [47, 48].

О влиянии мутаций тромбоцитарных рецепторов на течение беременности известно немного. Так, например, мутация гена ITGB3 часто встречается у пациенток с потерей плода на ранних сроках беременности. Однако это утверждение основано на единичном исследовании [49].

О других полиморфизмах генов тромбоцитарных рецепторов применительно к патологически протекающей беременности информации нет.

Тромбофилии, обусловленные дефицитом физиологических антикоагулянтов, встречаются редко. Они сопровождаются грубыми нарушениями свертывания.

Ниже представлено влияние дефицита физиологических антикоагулянтов на течение беременности.

Антитромбин III — это гликопротеид, относящийся к группе ингибиторов сериновых протеаз. Антитромбин III синтезируется клетками печени, а его активация происходит без участия витамина К в отличие от активации протеина С [50].

Антитромбин III несет на себе две ключевые функции. В первую очередь, это инактивация тромбина, факторов свертывания IXa, Xa, XIa и XII. Следует отметить, что гепарин способен изменять пространственную форму молекулы антитромбина III, увеличивая тем самым активность последнего в сотни раз.

Вторая функция вытекает из первой. Поскольку тромбин и фактор Xa относятся к активаторам ответа острой фазы воспаления, активированный антитромбин III является также противовоспалительным агентом. В частности, тромбин индуцирует высвобождение интерлейкинов (IL-6 и IL-8) из эндотелиальных клеток и моноцитов. Xa-фактор взаимодействует с эндотелиальными клетками и стимулирует высвобождение цитокинов. Таким образом, активированный антитромбин III является также противовоспалительным агентом [51].

Дефицит антитромбина III может быть наследственным и приобретенным.

Различают два типа наследственного дефицита антитромбина: I типа (количественный) и II типа (качественный). В первом случае это полное отсутствие антитромбина III. В популяции встречается только в гетерозиготном состоянии, поскольку носительство дефицита I типа в гомозиготном состоянии приводит к смерти на этапе внутриутробного развития.

Дефицит антитромбина II типа — это продукция дефектного (вариантного) и, как следствие, функционально неполноценного белка. Нарушение может быть на активном участке молекулы антитромбина, на гепаринсвязывающем участке и на обоих участках как результат плейотропного действия гена [51, 52].

Наследственный дефицит антитромбина III ассоциируется с ВТО и потерей плода. Исследование P. Pocsai и соавт. демонстрирует высокий риск невынашивания беременности и возникновение ВТО у пациенток с различными типами дефицита антитромбина III [53]. Однако при условии адекватной тромбопрофилактики в пренатальный период и введении концентрата антитромбина III в интранатальный период возможны благоприятные исходы. Это подтверждено исследованием K. Graham и соавт., в котором 17 (94 %) из 18 беременностей у 11 женщин

с наследственным дефицитом антитромбина III закончились рождением здоровых детей [54].

Отдельного внимания заслуживает **наследственный дефицит протеинов С и S**. В норме в плазме протеин S присутствует в двух видах: функционально активная форма (свободный протеин S) и в комплексе с компонентом C4b комплемента (неактивная форма). Свободный и связанный протеин S находятся в постоянном равновесии [55].

В исследовании P.C. Comp и соавт. в 1986 г. путем иммуноэлектрофореза было установлено, что во время физиологически протекающей беременности уровень свободного (активного) протеина S снижается [56]. В дальнейшем это было подтверждено исследованием A. Basaran и соавт. в 2014 г., в котором отмечалось, что снижение протеина S начинается уже в I триместре беременности, достигает своего минимального значения во II триместре, а в III — выходит на плато. При этом уровень протеина S остается ниже, чем у небеременных женщин [57].

Наиболее вероятной причиной такой вариабельности изменений является физиологическое увеличение C4b-компонента комплемента во время беременности и смещение равновесия в сторону связанного (неактивного) протеина S [58].

Наследственный дефицит протеина S существенно усугубляет физиологический, что повышает риск развития осложнений беременности, в т. ч. «застывшей» беременности [59]. В исследовании Y. Ebina и соавт. низкий уровень свободного протеина S на ранних сроках беременности оказался независимым фактором риска развития артериальной гипертензии в III триместре или преэклампсии [60].

Протеин С — это витамин-К-зависимая протеаза, синтезируемая гепатоцитами в неактивной форме. Для его активации необходима связь с комплексом тромбин + тромбомодулин на поверхности эндотелия. Далее протеин С вступает во взаимодействие с протеином S и становится активной протеазой. Активированный протеин С выполняет функции антикоагулянта путем разрушения факторов Va, VIIIa и активатора фибринолиза. Это приводит к стимуляции выделения тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками [61]. Уровень протеина С в плазме остается неизменным на протяжении всего периода беременности. При его снижении и/или наличии эпизодов тромбозов в анамнезе наиболее вероятен наследственный дефицит протеина С [62].

Наследование дефицита протеина С происходит по аутосомно-доминантному типу. Встречается крайне редко, манифестирует в младенческом возрасте в виде спонтанного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), массивных тромбозов, нередко заканчивающихся фатально [63, 64]. Беременность при таких генетических нарушениях наступает крайне редко. По данным исследования N. Folkeringa и соавт., дефицит физиологических антикоагулянтов, в т. ч. протеина С, связан с высоким риском потери плода и требует антикоагулянтной терапии во время всего периода беременности [65].

Дисфибриногенемия (ДФГ) — это редкое нарушение свертывания, которое может стать причиной тромбофилии, а следовательно, приводить к

осложнениям во время беременности. ДФГ обусловлена синтезом аномальной молекулы фибриногена (фактора F1) наследственного или приобретенного генеза. Дефект молекулы фибриногена может быть в белковой или углеводной его части. Клинические проявления ДФГ разнообразны по своему характеру и интенсивности [66].

Геморрагический синдром, тромбозы и их сочетание при ДФГ могут протекать бессимптомно или малосимптомно, и лишь у редкой когорты пациентов отмечается манифестный характер течения. Биохимическое изменение аномального фибриногена, связанное с нарушением его чувствительности к плазмину, наиболее часто сопровождается тромбоцистическими осложнениями [67].

Замена треонина на аланин в локусе 312 аминокислотной последовательности молекулы фибриногена A α (FGA Thr312Ala) приводит к резистентности фибрина к плазмину, а значит, и к фибринолизу [68].

Роль ДФГ в патологии беременности была наглядно продемонстрирована в клиническом наблюдении пациентки с гомозиготной мутацией FGA Thr312Ala, имевшей 7 выкидышей в анамнезе. В связи с выраженной гиперкоагуляцией пациентке проводилась терапия нефракционированным гепарином. Несмотря на проводимое лечение, беременность так и не наступила [69].

Динамика факторов свертывания XII, XIII во время беременности. В исследовании P.V. Szecsi и соавт. было установлено, что во время физиологически протекающей беременности коагуляционные факторы II, X, XI остаются в пределах референсных значений для небеременных женщин вплоть до родов и в послеродовой период [70]. Примерно так же обстоит дело и с фактором V, однако он повышается на 2-й день после родов. Фактор VII нарастает с первых недель гестации и до 29–34 нед. В дальнейшем уровень этого фактора остается стабильным, включая ранний послеродовой период. К 13–20 нед. в 50 % случаев отмечалось повышение концентрации VIII фактора свертывания. К моменту родов и в первые 2 дня послеродового периода концентрация его была в 3 раза выше верхней границы нормы. Фактор IX также имел тенденцию к увеличению, однако менее выраженному, чем у фактора VIII. Уровень фактора Хагемана (XII) незначительно повышался в начале беременности и оставался на том же уровне на всем ее протяжении [70].

Фактор XII (Хагемана, контактный) — это сериновая протеаза с молекулярной массой 80 кДа, состоящая из тяжелых и легких цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. Его активная форма XIIa является главным компонентом контактной активации свертывания, фибринолиза и ангиогенеза. В лабораторных условиях запуск свертывания происходит на некоторых отрицательно заряженных поверхностях, например на каолине. Фактор XIIa активирует XI, XIa и IX, образующий с фактором VIIIa теназный комплекс (название комплекса происходит от англ. *ten* — десять), который, в свою очередь, активирует фактор X. С этого момента коагуляционный каскад происходит по своему обычному пути [71, 72].

Способность фактора XII активировать фибринолитическую систему объясняется особенностью пространственного строения его молекулы. По своей структуре фактор XII гомологичен тканевому активатору плазминогена (t-PA). Эта особенность позволяет ему трансформировать плазминоген в плазмин [73]. Следует отметить, что скорость активации плазминогена XIIa-фактором в сравнении с эквимольным количеством t-PA в 10 раз ниже, но его молярная концентрация в циркулирующей крови в 5000 раз выше.

Таким образом, значение прямой активации плазминогена фактором XII может быть велико [71]. Подтверждением этому служит тот факт, что в 1968 г. Джон Хагеман, у которого был наследственный дефицит данного фактора, умер отнюдь не от кровотечения, а от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после длительной гиподинамии из-за перелома бедра [74]. Вероятно, вклад фактора XII в процесс фибринолиза гораздо больше, чем в процесс тромбообразования.

В исследовании А.П. Момота и соавт. при физиологически протекающей беременности время XIIa-зависимого фибринолиза прогрессивно увеличивалось, начиная с ранних сроков гестации. Это свидетельствует об угнетении фибринолитической активности плазмы во время беременности [75]. Отмечено, что дефицит фактора XII в редких случаях связан с циркулирующей в плазме антифосфолипидных антител. Это объясняется тем, что при антифосфолипидном синдроме в плазме присутствуют антитела не только к фосфолипидам, но и к фосфолипид-протеиновым комплексам (прекалликреин, факторы XI и XII) [76–78].

Учитывая непосредственное участие фактора Хагемана в процессе фибринолиза, его дефицит может быть одним из значимых звеньев патогенеза привычного невынашивания [79].

Коагуляционный фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор, фактор Лаки—Лорана) — один из последних открытых факторов, участвующих в образовании фибринового сгустка. В крови фибринстабилизирующий фактор находится в неактивной форме, однако в процессе коагуляции он активируется тромбином. В виде профермента он является гетеротетрамером, состоящим из двух субъединиц А и двух субъединиц В. После активации каталитической способностью обладают только субъединицы А [80].

Ключевая функция данного фактора — стабилизация фибринового сгустка и его защита от действия фибринолитической системы. Неслучайно дефицит потенциально активной А-субъединицы фибринстабилизирующего фактора вызывает тяжелый геморрагический синдром. Типичным симптомом дефицита фактора XIII является кровотечение из пупочной культи в первые несколько дней жизни. Кроме того, характерны подкожное, внутримышечное, внутрисерозное кровоизлияния у младенцев в первые месяцы жизни [81].

Мутация Val34Leu фактора XIII приводит к структурному изменению фибринового сгустка. В результате нити фибрина очень тонкие, а поры между ними очень маленькие, что затрудняет проникновение факторов фибринолитической системы в сгусток [82].

Носительство одной гомозиготной мутации FXIII Val34Leu не имеет большого значения во время беременности. Однако носительство комбинации гомозиготных мутаций FXIII Val34Leu и PAI-1 4G/4G считается фактором высокого риска прерывания беременности на малом сроке, поскольку два этих полиморфизма приводят к синергичному блокированию фибринолитической системы [83].

В настоящее время исследований, посвященных влиянию тромбофилии на течение беременности, огромное количество. Это указывает на актуальность проблемы, решение которой позволит избежать множества осложнений в акушерстве и репродуктологии. Тем не менее все же существует множество «белых пятен». Во-первых, нельзя отвергать тот факт, что женщины с неблагоприятными исходами беременности потенциально могут быть носительницами генов тромбофилии. Однако, какие именно тромбофилии причастны к тем или иным осложнениям, остается неясным [84]. Во-вторых, неизвестен вклад гемостаза плода в свертывающую систему матери. И наконец, в-третьих, во многих исследованиях в критериях включения не учтена сопутствующая патология: гинекологические нарушения, наследственность, гормональный статус, причем не только репродуктивной системы, но и функция щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарной системы и т. д.

Проблемы бесплодия и невынашивания требуют проведения крупных рандомизированных исследований с участием врачей разных специальностей, разработки четких международных определений, использования единого протокола коагулологических исследований и, как итог, формирования клинических рекомендаций.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ранее антикоагулянтная терапия проводилась у беременных с искусственными клапанами сердца и/или предшествующими тромбозами с целью профилактики ВТО. Антикоагулянтная терапия как способ лечения синдрома потери плода приобрела актуальность в последней декаде XX в. [85]. Однако спектр препаратов, относительно безопасных для применения во время беременности, очень узок. Использование антагонистов витамина К, в частности производных кумаринов, во время беременности недопустимо в связи с доказанным риском развития «варфариновой эмбриопатии» [86, 87].

В настоящее время наиболее безопасной и эффективной группой препаратов, успешно применяемой у беременных, считаются гепарин и его производные (нефракционированные гепарины [НФГ] и низкомолекулярные гепарины [НМГ]). Ни НФГ, ни НМГ не оказывают тератогенного действия на плод. В связи с некоторыми фармакологическими особенностями НМГ применяют чаще. В отличие от НФГ НМГ имеют меньшую аффинность к связыванию с белками плазмы, эндотелиальными клетками и макрофагами, что существенно увеличивает их биодоступность. Биодоступность НМГ после в/в или п/к введения со-

ставляет 87–98 %, в то время как биодоступность НФГ после п/к введения — 15–25 %, период биологической полужизни НМГ в 2 раза больше, чем у НФГ. При п/к введении у НМГ более предсказуемый дозозависимый ответ, НМГ реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Возможно одно- или двукратное введение препаратов в сутки [88, 89].

Спектр возможностей НМГ не ограничивается антикоагулянтными свойствами. НМГ облегчают имплантацию плодного яйца в эндометрий за счет цитопротективного действия на клетки трофобласта, стимуляции его пролиферации и дифференцировки, повышения секреции хорионического гонадотропина [90].

Однако, несмотря на явные преимущества, НМГ, по данным некоторых многоцентровых рандомизированных исследований, неэффективны при синдроме потери плода. Одним из первых подобных исследований является TIPPIS. Согласно результатам, применение НМГ (далтепарина) не снижает частоту осложнений беременности, связанных с плацентарной недостаточностью, частоту потерь плода и ВТО у женщин с наследственной тромбофилией [91]. В исследовании SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) всего было включено 294 женщины, из них 147 получали терапию эноксапарином натрия в дозе 40 мг п/к и 75 мг аспирина, остальные активно наблюдались без терапии. Потери плода были одинаковыми в группах женщин с терапией и без нее (22 и 20 % соответственно). Важно отметить, что в протоколе были указаны строгие критерии включения, а именно беременные без антифосфолипидного синдрома, с двумя и более эпизодами потери плода на сроке до 24 нед. в анамнезе, без эндокринных, хромосомных, анатомических и иммунологических причин невынашивания [92]. Такие же результаты были получены в ходе еще 2 рандомизированных многоцентровых исследований HAVENOX и ALIFE. Статистически значимой эффективности терапии НМГ (с аспирином или плацебо) в сравнении с монотерапией аспирином у женщин с 3 и более выкидышей в анамнезе не отмечено [93, 94].

В противоположность приведенным выше результатам имеются сообщения о высокой эффективности терапии НМГ с целью предотвратить синдром потери плода и осложнения беременности (преэклампсия, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка плаценты) [95, 96]. Из них наибольшего внимания заслуживает исследование В. Vrenner и соавт., включавшее 50 женщин с наследственной тромбофилией. Однако в данном исследовании дозировка назначаемого НМГ выходит за рамки профилактической и составляет 40–120 мг/сут максимально. Кроме того, указан метод контроля за терапией, а именно анти-Ха-активность, чего нет ни в одном из приведенных выше исследований. Как результат, эноксапарин значимо улучшал исход беременности у пациенток с доказанной наследственной тромбофилией [97].

С каждым годом число публикуемых сообщений на данную тему неуклонно растет, при этом совершенствуется дизайн исследования, увеличивается количество включенных в исследование женщин, но единого мнения по-прежнему нет. Причина получения столь противоречащих друг другу результатов не только в разнородности популяции и в отсутствии единого

жесткого протокола исследования, но и в том, что в большинстве случаев дозировки назначаемых НМГ остаются в диапазоне профилактических и не превышают 40 мг/сут. Постоянный лабораторный контроль в таких случаях не проводится, а значит, невозможно оценить антикоагулянтное действие НМГ. В арсенале большинства лабораторий для оценки коагуляционного звена гемостаза используется активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбиновое время (ПВ). В качестве дополнения определяется содержание фибриногена в плазме. Более 50 лет назад считалось, что с помощью трех указанных базисных тестов можно получить информацию о состоянии всех основных звеньев процесса свертывания, определить, в каком из них имеется нарушение у исследуемого больного [41].

ПВ отражает время свертывания бедной тромбоцитами цитратной плазмы в присутствии ионов Ca^{2+} и избытка тканевого тромбопластина. В этих условиях время образования сгустка зависит только от активности факторов протромбинового комплекса (фактор II — протромбин, фактор VII — проконвертин, фактор X — Стюарта, фактор V — проакселерин). Тест используется для выявления нарушений активности факторов внешнего пути свертывания, оценки функции печени и контроля терапии антикоагулянтами непрямого действия.

АЧТВ отражает время свертывания бедной тромбоцитами плазмы в условиях контактной активации и после добавления фосфолипидов. Фосфолипиды и калонин, который является необходимым компонентом для имитации контактной активации свертывания, служат активаторами внутреннего пути. Следовательно, в этих условиях время образования сгустка зависит только от активности факторов внутреннего и общего путей свертывания [98]. АЧТВ считается чувствительным тестом при дефиците всех факторов свертывания, кроме фактора VII.

Существует немало факторов как на преаналитическом этапе, так и на этапе выполнения анализа, которые могут существенно исказить результат и, как следствие, приводить к неправильной их интерпретации.

Вот некоторые из них:

- отношение антикоагулянта и образца плазмы в исследуемой пробирке (высокий гематокрит искажает результат в связи с уменьшенным объемом плазмы);
- трисодиум цитрат используется как универсальный антикоагулянт при заборе образца крови как для ПВ, так и для АЧТВ; избыток цитрата приводит к повышенной хелации кальция и препятствует активации свертывания;
- изменение времени между забором образца плазмы и выполнением анализа может привести к неверным результатам; например, выполнение теста ПВ должно быть начато в течение 24 ч после забора материала, для АЧТВ — не более чем через 4 ч;
- тест АЧТВ нечувствителен к дефициту факторов XII, XI, IX (если их уровень выше 20 %) или фактору VIII (если его уровень выше 30 %);

- референсные значения для ПВ и АЧТВ зависят от реагентов и технической оснащённости лаборатории; кроме того, для взрослых и детей необходимо устанавливать разные значения.

Известно, что АЧТВ используется для контроля терапии НФГ. Однако и здесь есть ограничения. АЧТВ удлинится пропорционально концентрации гепарина в крови, но период полураспада НФГ очень короткий, а значит, оценить эффективность НФГ методом АЧТВ при болюсном введении невозможно [80, 99, 100].

Использование АЧТВ в качестве контроля терапии НМГ не представляет никакой ценности. Мнение, что НМГ должны назначаться исключительно в стандартных дозах, отражает лишь нашу неспособность оценить гипокоагуляционный эффект у конкретного пациента с определенной степенью точности. Это приобретает еще более важное значение, поскольку ответ на одни и те же дозировки препаратов может иметь индивидуальные различия [101].

Известно еще несколько параметров стандартной коагулограммы, которые заслуживают внимания. Это маркеры внутрисосудистой активации свертывания. К ним относятся растворимые фибрин-мономерные комплексы и D-димер. Следует отдельно отметить, что существует более 7 различных методик определения D-димера, и это необходимо учитывать при интерпретации результатов. В связи с отсутствием единого стандарта различия в показателях D-димера при патологических состояниях (ДВС-синдром, ТЭЛА и др.) и использования разных единиц измерения (мг/мл или нг/мл) результаты отличаются более чем в 2 раза. По различным данным, чувствительность D-димера как маркера тромбоза глубоких вен нижних конечностей достигает примерно 50–55 % и снижается при увеличении «возраста» тромба. Это косвенно может указывать на то, что D-димер является маркером гиперактивации свертывания крови [80, 102–104].

Результаты исследования S. Eichinger показали, что уровень D-димера возрастает по мере увеличения срока беременности как у здоровых женщин, так и у пациенток из группы риска развития ВТО и/или осложнений беременности. Кроме того, D-димер не изменялся на фоне терапии НМГ [105].

Таким образом, D-димер реагирует на общий гиперкоагуляционный фон во время беременности, однако ориентироваться на этот показатель для прогнозирования тромбозов и других осложнений в период беременности или использовать его для контроля терапии НМГ не следует.

РАСТВОРИМЫЕ ФИБРИН-МОНОМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ

Во время активации коагуляционного каскада количество тромбина прогрессивно увеличивается, часть тромбина сразу же инактивируется антитромбином III, формируя тромбин + антитромбиновые комплексы. Как только концентрация тромбина превысит концентрацию антитромбина III, избыток тромбина отщепляет от молекулы фибриногена два фибринопептида А и В, в результате чего образуются фибрин-момеры.

Благодаря наличию четырех свободных связей на своей поверхности фибрин-мономеры соединяются между собой в олигомеры, тетрамеры и более крупные молекулы. Молекулы продолжают соединяться между собой, формируя волокна фибрина. Окончательный этап в формировании фибринового сгустка — это его стабилизация фактором XIIIa, при участии которого фибрин становится нерастворимым. Однако далеко не все фибрин-мономеры участвуют в построении нерастворимого фибрина. Часть из них соединяется с фибриногеном, продуктами деградации фибрина, фибронектином, формируя молекулы, именуемые растворимыми фибрин-мономерными комплексами (РФМК). Впервые РФМК были описаны J.R. Shainoff и I.H. Page в 1962 г. [106]. В лабораторной практике существует ряд тестов для определения РФМК. Одним из самых надежных считается фенантролиновый тест и латекс-иммуноанализ [41, 107, 108].

Во время беременности уровень РФМК также имеет тенденцию к увеличению. По данным отечественной литературы, при условии нормально протекающей беременности уровень РФМК в I триместре не должен превышать 120 мг/дл, во II и III триместрах — 210 мг/дл, что существенно выше диапазона нормальных значений для небеременных женщин [109].

Для большинства практикующих врачей приведенные выше параметры коагулограммы являются ключевыми при оценке состояния гемостаза в период беременности. Несмотря на разнообразие и количество коагулологических тестов, решение о необходимости назначения антикоагулянтов зачастую бывает затруднено. Это связано как с недостаточной чувствительностью стандартных тестов к гиперкоагуляционному синдрому, так и с особенностью их проведения — вызывать максимальный ответ системы гемостаза вследствие высокой активации свертывания [110]. В последнее десятилетие с появлением новых препаратов для коррекции системы свертывания и принципиально нового взгляда на проблему тромбозов возникла необходимость внедрения в клиническую практику так называемых глобальных или интегральных тестов для оценки гемостаза. Одним из таких тестов является тромбодинамика — метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы путем регистрации пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка *in vitro* в системе без перемешивания [111].

Данный анализ уже нашел свое применение в хирургии, гематологии, онкологии и кардиологии [112–114].

В свете последних достижений в области понимания проблем невынашивания и патологии беременности наряду со стандартными тестами мы использовали тест тромбодинамики для диагностики гиперкоагуляционных состояний и контроля антикоагулянтной терапии у женщин с угрозой прерывания беременности.

Цель работы — оценить целесообразность применения теста тромбодинамики у женщин с патологией беременности в I триместре как дополнительного и надежного метода исследования гемостаза в сочетании с клинической, ультразвуковой картиной

и рутинными коагулологическими тестами. Доказать возможность применения его как наиболее чувствительного метода контроля терапии НМГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование на базе отделения гинекологии и репродуктологии совместно с отделением гематологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко включено 23 женщины с угрозой прерывания беременности в I триместре в возрасте 22–38 лет (медиана 30 лет). Пациенткам выполняли УЗИ органов малого таза, оценивали состояние свертывающей системы стандартными методами: АЧТВ, РФМК, D-димер. Интегральную оценку системы гемостаза проводили с помощью теста тромбодинамики. До начала и во время терапии НМГ оценивались следующие параметры тромбодинамики: Tlag — время задержки роста сгустка, Vst — стационарная скорость роста сгустка, Vin — начальная скорость роста сгустка, Tsp — время появления спонтанных сгустков. Результаты сравнивались с диапазоном нормальных значений для теста тромбодинамики при физиологически протекающей беременности и с общей популяцией [109].

У 10 (43,5 %) из 23 женщин беременность наступила с помощью высокотехнологичных репродуктивных технологий. У 15 (65,2 %) из 23 пациенток отмечался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (самопроизвольный выкидыш на преембрионической или ранней эмбрионической стадии, синдром поликистозных яичников, 1 случай мертворождения, эндометриоз, аденомиоз, дисплазия шейки матки I степени, различные кисты яичников, миома матки, гипогонадотропный гипогонадизм). У 6 (26 %) из 23 женщин в анамнезе имела место «застывшая» беременность. Отягощенный семейный анамнез (тромбозы глубоких вен нижних конечностей, инфаркты/инсульты) отмечен у 9 из 23 женщин. У 11 (47 %) из 23 пациенток методом полимеразной цепной реакции были обнаружены различные генетические полиморфизмы генов тромбофилии. Учитывались только гомозиготные мутации: у 1 пациентки — MTHFR (C677T), у 1 — MTHFR (A1298C), у 2 — MTRR, у 2 — ITGα2, у 2 — MTR, у 2 — PAI-1 (4G/4G). В 1 случае имела место комбинация двух гомозиготных полиморфизмов (фактор XII и фибриноген β). В остальных случаях гомозиготных полиморфизмов не выявлено. Основная жалоба у 69,5 % (n = 16) женщин — тянущая боль внизу живота. Кровянистые выделения отмечались в 43,4 % (n = 10) случаев. Всем пациенткам было выполнено УЗИ органов малого таза: у 5 был гипертонус матки, у 5 — гипертонус и ретрохориальная гематома, у 8 — ретрохориальная гематома без гипертонуса, у 2 — подозрение на внематочную беременность (в последующем подтвердилась у одной). УЗИ выполнено на фоне терапии НМГ у 3 женщин, патологии не выявлено.

Антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия в различных дозах (от 0,4 до 1,0 мл/сут) на момент угрозы прерывания беременности проводилась 20 (87 %) пациенткам. Введение НМГ 3 женщинам

Таблица 1. Изменение показателей рутинных коагулологических тестов и тромбодинамики в I триместре патологически протекающей беременности

Показатель	Референсные интервалы для общей популяции	I триместр нормально протекающей беременности,* медиана (диапазон)	I триместр патологически протекающей беременности, медиана (диапазон)
АЧТВ, с	26,0–38,0	35,3 (30,0–42,0)	33,5 (29,0–38,5)
РФМК, мг/дл	3–4		10,4 (4,5–19,0)
D-димер, мг/л	0,0–0,5		0,32 (0,07–1,95)
Время задержки роста сгустка (Tlag), с	0,6–1,5	0,9 (0,7–1,5)	0,8 (0,7–1,2)
Начальная скорость роста сгустка (Vin), мкм/мин	38–56	52 (42–61)	61,15 (38,5–64,2)
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	20–29	28 (23–36)	32,5 (30,2–46,0)
Размер сгустка (Cs), мкм	800–1200	1155 (964–1368)	839 (707–1422)

* Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации [109].

Таблица 2. Изменение показателей рутинных коагулологических тестов и тромбодинамики в I триместре патологически протекающей беременности на фоне антикоагулянтной терапии

Показатель	I триместр патологически протекающей беременности, медиана (диапазон)	Показатели на фоне терапии НМГ, медиана (диапазон)	p
АЧТВ, с	33,5 (29,0–38,5)	35 (35,2–43,0)	> 0,05
Уровень РФМК, мг/дл	10,4 (4,5–19,0)	10,5 (5,5–21,0)	> 0,05
Уровень D-димера, мг/л	0,32 (0,07–1,95)	0,23 (0,06–0,74)	> 0,05
Время задержки роста сгустка (Tlag), с	0,8 (0,7–1,2)	0,8 (0,7–1,2)	> 0,05
Начальная скорость роста сгустка (Vin), мкм/мин	61,15 (38,5–64,2)	46,2 (30,2–56,1)	< 0,05
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин	32,5 (30,2–46,0)	15,9 (9,2–30,2)	< 0,05
Размер сгустка (Cs), мкм	839 (707–1422)	839 (588–1191)	< 0,05

осуществлялось с 1-го дня стимуляции в целях профилактики ВТО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

Параметры тромбодинамики на фоне угрозы прерывания беременности до начала терапии НМГ свидетельствовали о выраженной гиперкоагуляции. Значения времени задержки роста сгустка (Tlag) укладывались в референсный диапазон нормальных значений как для физиологически протекающей беременности, так и для общей популяции. Смещение показателя Tlag в сторону гипокоагуляции на фоне терапии НМГ не отмечалось (рис. 1).

Наиболее чувствительными оказались стационарная скорость роста сгустка (Vst) и начальная скорость сгустка (Vin). Значения Vst и Vin смещались в сторону гиперкоагуляции до начала терапии, выходили за пределы референсных значений как при физиологически протекающей беременности, так и в общей популяции. После начала терапии антикоагулянтами показатели Vst (рис. 2) и Vin (рис. 3) смещались в области нормо- и гипокоагуляции даже при применении НМГ в минимальных (профилактических) дозах.

Значения показателя размера сгустка (Cs) свидетельствовали в пользу гиперкоагуляции до начала терапии и смещались в сторону нормо- или гипокоагуляции на фоне терапии НМГ (рис. 4).

Значения АЧТВ не отличались от общепопуляционных до начала терапии и лишь слегка изменились в сторону гипокоагуляции на фоне лечения, однако все

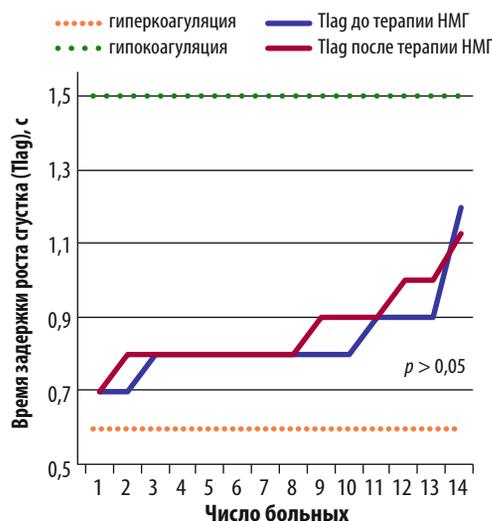
**Рис. 1.** Изменение времени задержки роста сгустка (Tlag) до и после терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Fig. 1. Change of the time of coagulum growth delay (Tlag) before and after the therapy with low molecular weight heparin (НМГ)

же оставались в рамках нормальных значений (рис. 5). Отмечено увеличение РФМК (рис. 6) и отсутствие динамики по D-димеру независимо от терапии НМГ (рис. 7).

У всех женщин с ретрохориальными гематомами на фоне лечения отмечался их лизис, гипертонус оставался лишь у 2 женщин. У 14 женщин беременность закончилась родами здоровых детей на сроке 38–40 нед. (все пациентки в I триместре получали НМГ) У пациентки с гипогонадотропным гипогонадизмом была «застывшая» беременность на сроке

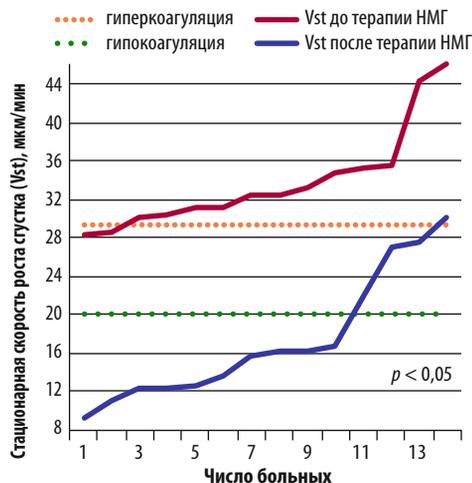


Рис. 2. Изменение стационарной скорости роста сгустка (Vst) до и после терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Fig. 2. Change of the stationary growth rate of coagulum (Vst) before and after the therapy with low molecular weight heparin (HMG)

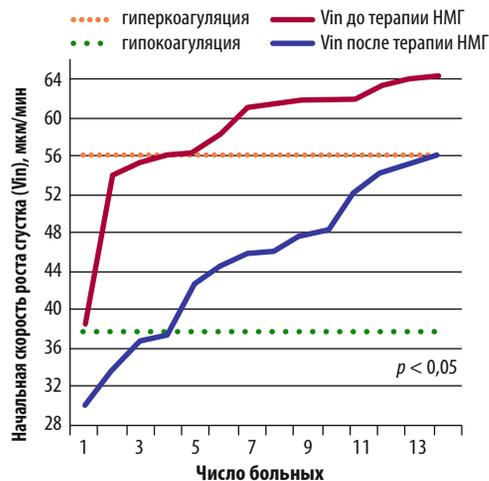


Рис. 3. Изменение начальной скорости роста сгустка (Vin) до и после терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Fig. 3. Change of the initial growth rate of coagulum (Vin) before and after the therapy with low molecular weight heparin (HMG)

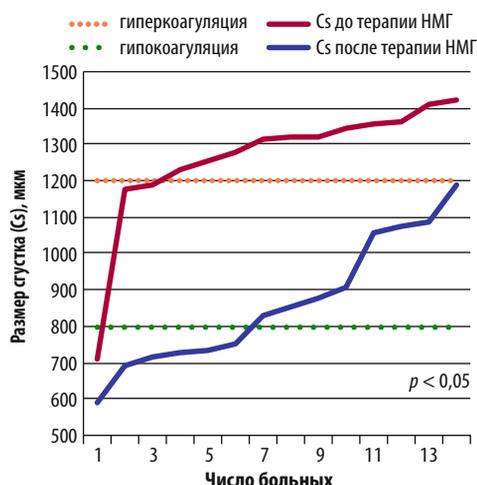


Рис. 4. Изменение размера сгустка (Cs) до и после терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Fig. 4. Change of the coagulum size (Cs) before and after the therapy with low molecular weight heparin (HMG)

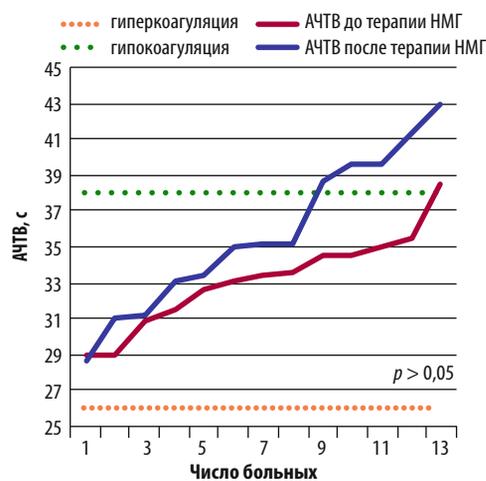


Рис. 5. Изменение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до и после терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Fig. 5. Change of the activated partial thromboplastin time (ACTB) before and after the therapy with low molecular weight heparin (HMG)

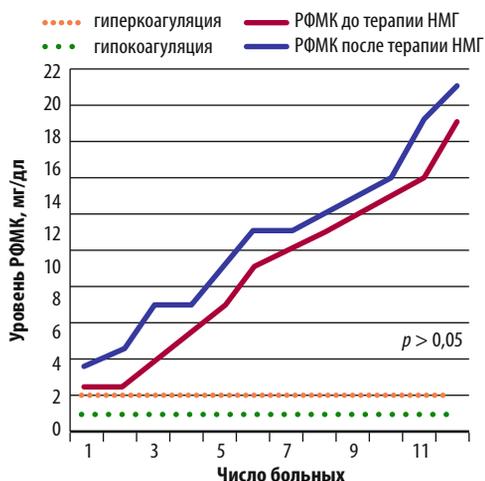


Рис. 6. Изменение уровня фибрин-мономерных комплексов (PФМК) до и после терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Fig. 6. Change of the level of the fibrin-monomeric complexes (PФМК) before and after the therapy with low molecular weight heparin (HMG)

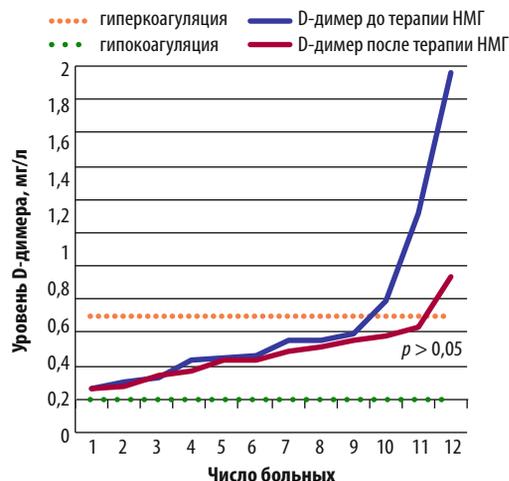


Рис. 7. Изменение уровня D-димера до и после терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ)

Fig. 7. Change of the level of D-dimer before and after the therapy with low molecular weight heparin (HMG)

7 нед., у 2 пациенток беременность продолжается (III триместр), 1 случай внематочной беременности; остальные пациентки выбыли из-под наблюдения, исход беременности у них неизвестен.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологическая гиперкоагуляция во время беременности является неблагоприятным фактором в отношении не только развития ВТО, но и репродуктивных потерь, особенно в период имплантации и плацентации. Независимо от причин возникновения угрозы прерывания беременности, в нашем исследовании у всех женщин отмечалась выраженная гиперкоагуляция. Из этого можно предположить, что в большинстве случаев механизм изгнания плодного яйца из полости матки единый при всех наблюдениях, независимо от причины, вызвавшей угрозу, и протекает по схеме: гиперкоагуляция — микротромбоз — спонтанный аборт. При условии своевременного выявления патологической гиперкоагуляции в I триместре беременности и последующей правильной коррекции гемостаза можно сократить репродуктивные потери и неудачи экстракорпорального оплодотворения.

Стандартные методы оценки гемостаза не могут в полной мере отразить состояние свертывающей системы при патологически протекающей беременности и не чувствительны к терапии НМГ. Тромбодинамика представляется надежным методом обнаружения патологической гиперкоагуляции. Тест тромбодинамики — наиболее точный метод контроля терапии НМГ, поскольку способен фиксировать даже минимальные сдвиги равновесия свертывающей системы. В перспективе это позволит иначе взглянуть на терапию НМГ, расширить диапазон применяемых дозировок препаратов и избавиться от настороженности в отношении геморрагических осложнений в период беременности.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: М.В. Галайко, О.В. Рыбина, М.С. Литвиненко, Ю.В. Климов, А.В. Губкин.

Анализ и интерпретация данных: М.В. Галайко, О.В. Рыбина, А.В. Губкин.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lipets EN, Ataullakhanov FI. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis Risk. *Thrombosis J.* 2015;13(1):4. doi: 10.1186/s12959-015-0038-0.
- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Sem Thromb Hemost.* 2003;29(2):125–30. doi: 10.1055/s-2003-38897.
- Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А. и др. Лабораторная диагностика системы гемостаза. М.: Литтерра, 2011. 136 с.
[Kozlov AA, Natrus LV, Chernovol PA, et al. *Laboratornaya diagnostika sistemy gemostaza.* (Laboratory diagnostics of hemostasis system.) Moscow: Litterra Publ.; 2011. 136 p. (In Russ)]
- Heit JA. Thrombophilia: Common Questions on Laboratory Assessment and Management Hematology. *Hematology.* 2007(1):127–35. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.127.
- Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, et al. Acquired Thrombophilia. *J Pharm Pract.* 2014;27(3):234–42. doi: 10.1177/0897190014530424.
- Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complication of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340(1):9–13. doi: 10.1056/NEJM199901073400102.
- Khalafallah AA, Ibraheem AR, Teo QY, et al. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution. *Obstet Gynecol.* 2014;2014:1–6. doi: 10.1155/2014/381826.
- Patel EM, Goodnight WH, James AH, Grotegut CA. Temporal trends in maternal medical conditions and stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):673, e1–11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.021.
- Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, et al. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. *J Clin Med.* 2014;9(4):351–5. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.04.025.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина.* 2012;5(60):22–9.
[Bitsadze VO, Makatsariya AD, Khizroeva DKh, et al. *Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications.* *Prakticheskaya meditsina.* 2012;5(60):22–9. (In Russ)]
- Александрова Н.В., Баев О.Р. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод. *Акушерство и гинекология.* 2011;8:4–10.
[Aleksandrova NV, Baev OR. *Stages of formation of the mother-placenta-fetus system.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;8:4–10. (In Russ)]
- Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 2007;109(8):3161–72. doi: 10.1182/blood-2006-09-003004.
- Asahina T, Kobayashia T, Okada Y, et al. Maternal Blood Coagulation Factor XIII is Associated with the Development of Cytotrophoblastic Shell. *Placenta.* 2000;21(4):388–93. doi: 10.1053/plac.1999.0489.
- Many A, Schreiber L, Rosner S, et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2001;98(6):1041–4. doi: 10.1097/00006250-200112000-00010.
- Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis J.* 2006;4(1):15. doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
- Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost.* 1996;75(3):387–8.
- Lenz B, Samardzija M, Drenjancevic D, et al. The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women. *J Mat-Fet Neonat Med.* 2016;29(2):264–9. doi: 10.3109/14767058.2014.998189.
- Mannuccio PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):885–9. doi: 10.1160/TH15-02-0141.
- Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):301–4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64–7. doi: 10.1038/369064a0.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88(10):3698–703.
- Kocher O, Cirovic C, Malynn E, et al. Obstetric Complications in Patients With Hereditary Thrombophilia Identified Using the LCx Microparticle Enzyme Immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(1):68–75. doi: 10.1309/JWL27GRGU71VP5QL.
- Sergi C, Jishi TA, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systemic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):671–9. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.
- Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systemic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 2014;135(2):339–46. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.001.
- Mierla D, Szmal C, Neagos D, et al. Association of Prothrombin (G20210A) and Factor V Leiden (A506G) with Recurrent Pregnancy Loss. *Maedica (Buchar).* 2012;7(3):222–6.

26. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции. *Медицинская генетика*. 2005;4(8):386–90. [Kalashnikova EA, Kokarotseva SN. Association between congenital thrombophilia and fetal loss in the Russian population. *Meditsinskaya genetika*. 2005;4(8):386–90. (In Russ)]
27. Kim SY, Park SY, Choi JW, et al. Association Between MTHFR 1298A>C Polymorphism and Spontaneous Abortion with Fetal Chromosomal Aneuploidy. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(4):252–8. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.00996.x.
28. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111–3. doi: 10.1038/ng0595-111.
29. Sharma GS, Kumar T, Dar TA, Singh LR. Protein N-homocysteinylation: From cellular toxicity to neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1850(11):2239–45. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.08.013.
30. Jakubowski H. Pathophysiological Consequences of Homocysteine Excess. *J Nutr*. 2006;136(6 Suppl):1741S–49S.
31. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшина С.В. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;6(7):38–42. [Spiridonova MG, Trifonova EA, Fadyushina SV, et al. Molecular-genetics analysis of the polymorphic markers of the genes involved in endothelial system function in connection with abnormal pregnancy. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2007;6(7):38–42. (In Russ)]
32. Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M, et al. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Mat-Fet Neonat Med*. 2015;29(8):1269–73. doi: 10.3109/14767058.2015.1044431.
33. Larciprete G, Rossi F, Deaibess T, et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Fashion or science? *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(5):996–1002. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01262.x.
34. Booth NA, Reith A, Bennett B. A plasminogen activator inhibitor (PAI-2) circulates in two molecular forms during pregnancy. *Thromb Haemost*. 1988;59(1):77–9.
35. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь: Триада, 2005. С. 64. [Dolgov VV, Svirin PV. *Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza*. (Laboratory diagnosis of hemostasis disorders.) Moscow, Tver': Triada Publ.; 2005. pp. 64. (In Russ)]
36. Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, et al. Fibrinolysis in Pregnancy: A Study of Plasminogen Activator. *Blood*. 1987;69(2):460–6.
37. Humphries SE, Panahloo A, Montgomery HE, et al. Gene-environment interaction in the determination of levels of haemostatic variables involved in thrombosis and fibrinolysis. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):457–61.
38. Humphries SE, Lane A, Dawson S, Green FR. The study of gene-environment interactions that influence thrombosis and fibrinolysis. Genetic variation at the loci for factor VII and plasminogen activator inhibitor-1. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116(12):1322–9.
39. Li X, Liu Y, Zhang R, et al. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss. *Med Sci Monit*. 2015;21:1051–6. doi: 10.12659/MSM.892898.
40. Chen H, Nie S, Lu M. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(4):292–300. doi: 10.1111/ajr.12321.
41. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушениями системы гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 292 с. [Barkagan ZS, Momot AP. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii sistemy gemostaza*. (Diagnosis and targeted therapy of hemostasis disorders.) Moscow: N'yudiamed Publ.; 2001. 292 p. (In Russ)]
42. Bussel JB, Kunicki TJ, Michelson AD. Platelets: New Understanding of Platelet Glycoproteins and Their Role in Disease. *Hematology*. 2000;2000(1):222–40. doi: 10.1182/asheducation-2000.1.222.
43. Гусина А.А. Генетический полиморфизм гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов как фактор риска тромбообразования. *Кардиология в Беларуси*. 2009;3:17–24. [Gusina AA. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein receptors as a risk factor for thrombosis. *Kardiologiya v Belarusi*. 2009;3:17–24. (In Russ)]
44. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/ proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1778–81. doi: 10.1172/JCI114082.
45. O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation. *Circulation*. 2001;103(25):3051–6.
46. Santoro SA, Zutter MM. The alpha 2 beta 1 integrin: a collagen receptor on platelets and other cells. *Thromb Haemost*. 1995;74(3):813–21.
47. Kunicki TJ, Orzechowski R, Annis D, Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets. *Blood*. 1993;82(9):2693–703.
48. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nugent DJ. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood*. 1997;89(6):1939–43.
49. Ruzzi L, Ciarafoni I, Silvestri L, et al. Association of PLA2 polymorphism of the ITGB3 gene with early fetal loss. *Fertil Steril*. 2005;83(2):511–2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.024.
50. Hunt LT, Dayhoff MO. A surprising new protein superfamily containing ovalbumin, antithrombin-III, and alpha 1-proteinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1980;95(2):864–71.
51. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and Acquired Antithrombin Deficiency Epidemiology, Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs*. 2007;67(10):1429–40.
52. Lane DA, Olds RJ, Thein SL. Antithrombin III: summary of first database update. *Nucl Acids Res*. 1994;22(17):3556–9.
53. Ilonczai P, Olah Z, Selmezi A, et al. Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency: a single-center experience and review of literature. *Blood Coagul Fibrinol*. 2015;26(7):798–804. doi: 10.1097/MBC.0000000000000348.
54. Bramham K, Retter A, Robinson SE, et al. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2013;110(3):550–9. doi: 10.1160/TH13-01-0077.
55. Buchanan GS, Rodgers GM, Branch WD. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):397–411.
56. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Thurnau Functional and Immunologic Protein S Levels Are Decreased During Pregnancy. *Blood*. 1986;68(4):881–5.
57. Basaran A, Deren O, Buyukasik Y, Basaran M. Free Protein S Reference Ranges in Gravidas Without Hereditary and Acquired Thrombophilia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31(2):286–91. doi: 10.1007/s12288-014-0448-3.
58. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5–6):409–14. doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.004.
59. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, et al. Case-control Study of the Frequency of Thrombophilic Disorders in Couples with Late Fetal Loss and no Thrombotic Antecedent The Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA 5). *Thromb Haemost*. 1999;81(6):891–9.
60. Ebina Y, Ieko M, Naito S, et al. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):65–9. doi: 10.1160/TH14-11-0928.
61. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные исследования. 2011;11(3):611–7. [Kade AKH, Zanin SA, Gubareva EA, et al. Physiological functions of the endothelium. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;11(3):611–7. (In Russ)]
62. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):147–50.
63. Marlar RA, Mastovich S. Hereditary protein C deficiency: a review of the genetics, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Blood Coagul Fibrinol*. 1990;1(3):319–30.
64. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1214–21. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
65. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Br J Haematol*. 2007;136(4):656–61. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06480.x.
66. Mosesson MW. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999;25(3):311–9. doi: 10.1055/s-2007-994933.
67. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р., Анмут С.Я. Наследственные дисфибриногемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2005;5:35–40. [Sturov VG, Chuprova AV, Antonov AR, Anmut SYa. Genetic dysfibrinogenemias: current problems of diagnosis and targeted treatment. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2005;5:35–40. (In Russ)]
68. Li JF, Lin Y, Yang YH, et al. Fibrinogen Aα Thr312Ala Polymorphism Specifically Contributes to Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension by Increasing Fibrin Resistance. *PLoS One*. 2013;8(7):e69635. doi: 10.1371/journal.pone.0069635.
69. Kamimoto Y, Wada H, Ikejiri M, et al. Hypofibrinogenemia and the α-Fibrinogen Thr312Ala Polymorphism may be Risk Factors for Early Pregnancy Loss. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(1):52–7. doi: 10.1177/1076029615594003.
70. Szeeci PB, Jorgensen M, Klajnbard A, et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):718–27. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
71. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь: Триада, 2005. 227 с. [Dolgov VV, Svirin PV. *Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza*. (Laboratory diagnosis of hemostasis disorders.) Moscow, Tver': Triada Publ.; 2005. 227 p. (In Russ)]
72. Ponczek MB, Gailani D, Doolittle RF. Evolution of the contact phase of vertebrate blood coagulation. *J Thromb Haemost*. 2008;8(11):1876–83. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03143.x.
73. Konings J, Hoving LR, Ariens RS, et al. The role of activated coagulation factor XII in overall clot stability and fibrinolysis. *Thromb Res*. 2015;136(2):474–80. doi: 10.1016/j.thromres.2015.06.028.
74. Xu-Cai YO, Shen J, Chen S, et al. Factor XII Gene Mutation in the Hageman Family. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2329–31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04508.x.
75. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Батрак Т.А. Фибринолитическая активность крови при физиологически протекающей беременности — от прегравидарного периода до родов. *Репродуктивная медицина (Казахстан)*. 2014;3–4(20–21):41.

[Momot AP, Kudinova IYu, Batrak TA. Fibrinolysis in normal pregnancy: from preconception to delivery. *Reproduktivnaya meditsina (Kazakhstan)*. 2014;3–4(20–21):41. (In Russ)]

76. D'Uva M, Strina I, Mollo A, et al. Acquired factor XII deficiency in a woman with recurrent pregnancy loss: working on a differential diagnosis in a single case. *J Transl Med*. 2005;3(1):43. doi: 10.1186/1479-5876-3-43.

77. Asano E, Ebara T, Yamada-Namikawa C, et al. Genotyping Analysis for the 46 C/T Polymorphism of Coagulation Factor XII and the Involvement of Factor XII Activity in Patients with Recurrent Pregnancy. *PLoS One*. 2014;9(12):e114452. doi: 10.1371/journal.pone.0114452.

78. Jones DW, Gallimore MJ, Mackie IJ, et al. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol*. 2000;110(3):721–6. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02251.x.

79. Ozgu-Erdinc AS, Togrul C, Aktulay A, et al. Factor XII (Hageman) Levels in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *J Pregn*. 2014;2014:1–3. doi: 10.1155/2014/459192.

80. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология. М.: Практическая медицина, 2014. 148 с.

[Mamaev AN. *Prakticheskaya gemostaziologiya*. (Practical hemostasiology.) Moscow: *Prakticheskaya meditsina Publ.*; 2014. 148 p. (In Russ)]

81. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII Deficiency. *Sem Thromb Hemost*. 2009;35(4):426–38. doi: 10.1055/s-0029-1225765.

82. Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, et al. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood*. 2000;96(3):988–95.

83. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, et al. Plasminogen Activator Inhibitor 1 4G/5G Polymorphism and Coagulation Factor XIII Val34Leu Polymorphism: Impaired Fibrinolysis and Early Pregnancy Loss. *Clin Chem*. 2003;49(7):1081–6.

84. Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systemic review. *Eur J Obstet Gynecol*. 2002;101(1):6–14.

85. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике. *Российский медицинский журнал*. 2005;17:1130.

[Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DKh, et al. The use of low molecular weight heparin for thrombophilia disorders in obstetrics. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2005;17:1130. (In Russ)]

86. Ginsberg JS, Hirsh J. Anticoagulants During pregnancy. *Ann Rev Med*. 1989;40:79–86. doi: 10.1146/annurev.me.40.020189.000455.

87. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, et al. Hazard of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA Netw*. 1980;243(15):1549–51. doi: 10.1001/jama.1980.03300410037022.

88. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):627S–44S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.627S.

89. Мурашко А.В. Антикоагулянтная терапия при беременности. Трудный пациент. 2009;7(1–2):8.

[Murashko AV. Anticoagulant therapy in pregnant women. *Trudnyi patsient*. 2009;7(1–2):8. (In Russ)]

90. Chen Y, Wu XX, Tan JP, et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril*. 2012;97(3):764–70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.002.

91. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9955):1673–83. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.

92. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010;115(21):4162–7. doi: 10.1182/blood-2010-01-267252.

93. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia HABENOX*: A randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):295–301. doi: 10.1160/TH10-05-0334.

94. De Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, et al. 3ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):208. doi: 10.1186/s13063-015-0719-9.

95. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695–9. doi: 10.1182/blood-2003-12-4250.

96. Badawy AM, Khairy M, Sherif LS, et al. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(3):280–4. doi: 10.1080/01443610802042688.

97. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, et al. Gestational Outcome in Thrombophilic Women with Recurrent Pregnancy Loss Treated by Enoxaparin B. *Thromb Haemost*. 2000;83(5):693–7.

98. Козлов А.А., Берковский А.Л., Качалова Н.Д. и др. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза АЧТВ, протромбиновый комплекс, тромбиновое время, фибриноген. М.: РАМН ГНЦ НПО «РЕНАМ», 2006. 20 с.

[Kozlov AA, Berkovskii AL, Kachalova ND, et al. *Posobie dlya vrachei-laborantov po metodam issledovaniya plazmennogo gemostaza AChTV, protrombinovyy kompleks, trombinovoe vremya, fibrinogen*. (A manual for laboratory specialists for plasma hemostasis assessment: PTT, PCC, PT, fibrinogen.) Moscow: RAMN GNTs NPO «RENAM» Publ.; 2006. 20 p. (In Russ)]

99. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clin Proceed*. 2007;82(7):864–73. doi: 10.4065/82.7.864.

100. Chitlur M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorder. *Thromb Res*. 2012;130(1):1–6. doi: 10.1016/j.thromres.2012.03.011.

101. Panteleev MA, Hemker HC. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects. *Thromb J*. 2015;13(1):5. doi: 10.1186/s12959-014-0032-y.

102. Goodacre S, Sampson FC, Sutton AJ, et al. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. *Quart J Med*. 2005;98(7):513–27. doi: 10.1093/qjmed/hci085.

103. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely Used Types and Clinical Applications of D-dimer Assay. *Lab Med*. 2016;47(2):90–102. doi: 10.1093/labmed/lmw001.

104. Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии. *Атеротромбоз*. 2009;1(2):2.

[Dobrovolskii AB, Titaeva EV. Coagulologic risk factors for thrombosis and laboratory control of anticoagulant therapy. *Aterotromboz*. 2009;1(2):2. (In Russ)]

105. Eichinger S. D-Dimer Testing in Pregnancy. *Pathophys Haemost Thromb*. 2005;33(5–6):327–9. doi: 10.1159/000083822.

106. Shainoff JR, Page IH. Significance of cryoprecipitin in fibrinogen-fibrin conversion. *J Exper Med*. 1962;116(5):687. doi: 10.1084/jem.116.5.687.

107. Onishi H, Kaniyu K, Iwashita M, et al. Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 5):449–54. doi: 10.1258/000456307781646076.

108. Smith GF, Bang NU. Formation of Soluble Fibrin Polymers. Fibrinogen Degradation Fragments D and E Fail to Form Soluble Complexes with Fibrin Monomer. *Biochemistry*. 1972;11(16):2958–66.

109. Ворошилина Е.С., Овсепян Р.А., Плотно Е.Э. и др. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации. *Вестник РГМУ*. 2015;4:40–4.

[Voroshilina ES, Ovsepyan RA, Plotko EE, et al. Reference ranges for standard coagulation tests and thrombodynamics assay during normal pregnancy at various gestation time. *Vestnik RGMU*. 2015;4:40–4. (In Russ)]

110. Баландина А.Н., Сошитова Н.П., Поletaev А.А. и др. Тромбодинамика — метод интегральной оценки состояния системы гемостаза. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(приложение):95.

[Balandina AN, Soshitova NP, Poletaev AA, et al. Thrombodynamics as a method of complex homeostasis assessment. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012;57(Suppl):95. (In Russ)]

111. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М. и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методическое издание. М.: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 2015. 72 с.

[Ataullakhanov FI, Balandina AN, Vardanyan DM, et al. *Primenenie testa trombo-dinamiki dlya otsenki sostoyaniya sistemy gemostaza*. Uchebno-metodicheskoe izdanie. (Thrombodynamics test for the homeostasis assessment: a manual). Moscow: IM Sechenov First Moscow State Medical University Publ.; 2015. 72 p. (In Russ)]

112. Soshitova N, Lobastov K, Dementieva G, et al. The pilot evaluation of Thrombodynamics test capability in the assessment of LMWH individual effects and the prediction of postoperative DVT in patients with colon cancer. 59th Annual Meeting of the German, Austrian and Swiss Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), 2015. Dusseldorf, 2015.

113. Урнова Е.С., Покровская О.С., Грачева М.А. и др. Гиперкоагуляционный синдром при множественной миеломе. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):73–9.

[Urnova ES, Pokrovskaya OS, Gracheva MA, et al. Hypercoagulability in multiple myeloma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):73–9. (In Russ)]

114. Belikov E, Litinskaya O, Davtyan K, et al. Efficiency of thrombodynamics for analysis of hemostasis in case of transitory ischemic attack after radio-frequency ablation in a patient with paroxysmal atrial fibrillation Running Head: Thrombodynamics in patient with AF. 59th Annual Meeting of the German, Austrian and Swiss Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH) 2015. Dusseldorf, 2015.