

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 2

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Клиническое значение оценки особенностей адаптационных изменений гемостаза при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения

Ф.Э. Ягубова, В.О. Бицадзе, Н.В. Самбунова,
Д.Х. Хизроева, А.Д. Макацария

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Для контактов: Виктория Омаровна Бицадзе, e-mail: vikabits@mail.ru

Резюме

Цель: оценить адаптивные изменения в системе гемостаза при многоплодной бихориальной беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное рандомизированное контролируемое исследование. Обследованы 58 беременных с многоплодной бихориальной биамниотической двойней, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и 46 – самопроизвольно (группа сравнения). Исследовали параметры гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена, антитромбина, протеина С, протеина S, D-димера, функции протеина С (тест ProC Global), агрегацию тромбоцитов с аденозин-5-дифосфатом (АДФ), ристоцетином и коллагеном.

Результаты. Выявлен высокий коагуляционный потенциал, более выраженный при применении ВРТ ($p < 0,05$). Уровень фибриногена постепенно повышался с увеличением срока гестации, значения АЧТВ, ПВ и ТВ снижались. В группе с естественным зачатием уровень фибриногена увеличился во II триместре на 22 %, составив 4,5 г/л (95 % ДИ = 4,2–4,8), и на 6 % в III триместре, составив 4,8 г/л (95 % ДИ = 4,3–5,4), а в группе с ЭКО – на 26 %, составив 5,3 г/л (95 % ДИ = 4,7–5,6), и на 21 %, составив 6,5 г/л (95 % ДИ = 5,2–6,8), соответственно по триместрам. Антитромбин был ниже у пациенток с ЭКО – 76,8 % (95 % ДИ = 72,6–81,0) во II триместре и 70,6 % (95 % ДИ = 64,8–76,4) в III триместре ($p < 0,001$). Уровень протеина С в группах существенно не различался, был низким в пределах референсных значений. Агрегатограмма отражала высокий гемостатический потенциал тромбоцитов у пациенток с ЭКО уже в I триместре: АДФ-индуцированная агрегация – 68,3 % (95 % ДИ = 62,9–73,7), ристоцетин-индуцированная агрегация – 53,1 % (95 % ДИ = 48,7–58,5), коллаген-индуцированная агрегация – 58,4 % (95 % ДИ = 52,1–64,7) ($p < 0,05$). В III триместре отмечено стойкое увеличение как агрегационной, так и функциональной активности (АДФ-индуцированная агрегация – 64,5 % [95 % ДИ = 59,3–69,7], ристоцетин-индуцированная агрегация – 68,4 % [95 % ДИ = 63,2–73,6], коллаген-индуцированная агрегация – 50,7 % [95 % ДИ = 44,3–57,1]; $p < 0,05$) и D-димера, также более выраженное в группе с ЭКО ($1,60 \pm 0,46$ нг/мл; $p < 0,05$).

Заключение. Гестационная адаптация при многоплодной индуцированной беременности имеет высокий риск срыва компенсаторных механизмов и требует контроля для своевременного обнаружения признаков декомпенсации и их коррекции с целью пролонгировать беременность до оптимальных сроков родоразрешения.

Ключевые слова: многоплодная беременность, беременность двойней, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, гемостаз, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, ТВ, протромбиновое время, ПВ, антитромбин, протеин С, агрегация тромбоцитов, D-димер

Для цитирования: Ягубова Ф.Э., Бицадзе В.О., Самбунова Н.В., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. Клиническое значение оценки особенностей адаптационных изменений гемостаза при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(2):189–199. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.507>.

Clinical significance for assessing adaptive hemostasis changes during multiple pregnancy after in vitro fertilization

Fidan E. Yagubova, Viktoria O. Bitsadze, Natalia V. Samburova,
Jamiliya Kh. Khizroeva, Alexander D. Makatsariya

Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Viktoria O. Bitsadze, e-mail: vikabits@mail.ru

Abstract

Aim: to assess adaptive hemostasis changes in multiple dichorionic pregnancy after in vitro fertilization (IVF).

Materials and Methods. A prospective observational randomized controlled trial was conducted by examining 58 and 46 pregnant women with multiple dichorionic diamniotic twins resulting from applying assisted reproductive technologies (ART) and spontaneous delivery (comparison group), respectively. Hemostasis parameters were studied as follows: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen, antithrombin, protein C, protein S, functions of protein C (ProC Global test), D-dimer, platelet aggregation with adenosine-5-diphosphate (ADP), ristocetin, and collagen.

Results. A high coagulation potential was revealed, more prominent after using ART ($p < 0.05$). Fibrinogen level gradually increased while gestation age increased, whereas APTT, PT and TT level decreased. In the group with natural conception, fibrinogen increased by 22 % in the second trimester, reaching 4.5 g/L (95 % CI = 4.2–4.8) and by 6 % in the third trimester, reaching 4.8 g/L (95 % CI = 4.3–5.4), whereas in the IVF group – by 26 %, reaching 5.3 g/L (95 % CI = 4.7–5.6) and by 21 %, reaching (6.5 g/L; 95 % CI = 5.2–6.8) in relevant trimester of pregnancy, respectively. Antithrombin level was lower in IVF patients – 76.8 % (95 % CI = 72.6–81.0) in the second trimester, reaching 70.6 % (95 % CI = 64.8–76.4) in the third trimester ($p < 0.001$). Protein C level did not differ significantly between groups and was low within the reference range. The aggregatogram demonstrated a high platelet hemostatic potential in IVF patients ($p < 0.05$) as early as in the first trimester: ADP-induced aggregation – 68.3 % (95 % CI = 62.9–73.7), ristocetin-induced aggregation – 53.1 % (95 % CI = 48.7–58.5), collagen-induced aggregation – 58.4 % (95 % CI = 52.1–64.7). In the third trimester, both platelet aggregation and functional activity (ADP-induced aggregation – 64.5 % [95 % CI = 59.3–69.7], ristocetin-induced aggregation – 68.4 % [95 % CI = 63.2–73.6], collagen-induced aggregation – 50.7 % [95 % CI = 44.3–57.1]; $p < 0.05$) and D-dimer level persistently increased, also more prominently in the IVF group (1.60 ± 0.46 ng/ml; $p < 0.05$).

Conclusion. Gestational adaptation in induced multiple pregnancies is at high risk of breach in compensatory mechanisms and requires monitoring for timely detection of decompensation signs and their correction to prolong pregnancy till optimal delivery time frame.

Keywords: multiple pregnancy, twin pregnancy, in vitro fertilization, hemostasis, fibrinogen, activated partial thromboplastin time, APTT, prothrombin time, PT, thrombin time, TT, antithrombin, protein C, platelet aggregation, D-dimer

For citation: Yagubova F.E., Bitsadze V.O., Samburova N.V., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D. Clinical significance for assessing adaptive hemostasis changes during multiple pregnancy after in vitro fertilization. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(2):189–199. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.507>.

Введение / Introduction

Гестационная адаптация (ГА) системы гемостаза, развивающаяся по мере прогрессирования беременности, является закономерным физиологическим процессом при неосложненном течении беременности у соматически здоровых женщин. Развивающиеся при этом гиперкоагуляция, гиперактивность тромбоцитов, относительная блокада фибринолиза и активности естественных антикоагулянтов крови являются результатом развития плаценты, маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока [1–3]. Физиологические изменения ГА не осложняются тромбеморрагическими тенденциями. ГА имеет определенную стадийность усиления потенциала свертыва-

вания за счет увеличения активности и содержания субстратов системы гемостаза. В послеродовом периоде ГА не является причиной кровотечения, тромбозов, тромбоэмболии и подвергается обратному развитию в основном из-за прекращения влияния плаценты на систему гемостаза родильницы [1, 3].

Индивидуальные особенности ГА во многом зависят от динамики развития плаценты, плацентарного кровотока, наличия нескольких плацент или монохориальной плаценты, а также состояния здоровья беременной и наличия скрытых причин постоянного и временного тромботического риска. Физиологические изменения со стороны гемостаза во время беременности при определённых условиях становятся триггерами порой необратимых гестационных

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Многоплодная беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (BPT), характеризуется большим процентом осложненного течения по сравнению с одноплодной беременностью и спонтанной многоплодной.
- ▶ Важным звеном в патогенезе осложненного течения беременности является нарушение гестационной адаптации (ГА) системы гемостаза в результате некупированных исходных отклонений и наличия условий, определяющих измененную активность ее функционирования.
- ▶ Стимуляция овуляции при применении BPT может существенно влиять на ГА после экстракорпорального оплодотворения.

Что нового дает статья?

- ▶ ГА системы гемостаза при многоплодной беременности претерпевает значительные изменения, что отражает динамика значений фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, естественных антикоагулянтов и агрегационной активности тромбоцитов.
- ▶ Повышение коагуляционного потенциала уже с I триместра более выражено при индуцированной беременности.
- ▶ ГА при многоплодной индуцированной беременности имеет высокий риск срыва компенсаторных механизмов и требует контроля для своевременного обнаружения признаков декомпенсации и их коррекции.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Обнаружение ранней несвоевременной гестационной гиперadaptation в группах риска позволит применять методы профилактики патологической активации свертывания крови и осложненного течения гестационного процесса после BPT.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Compared with single pregnancy and spontaneous multiple pregnancy, multiple pregnancies resulting from applying assisted reproductive technologies (ART) are characterized by a large percentage of complicated course.
- ▶ An important arm in the pathogenesis of complicated pregnancy is presented by impaired gestational adaptation (GA) in the hemostasis system resulting from initial abnormalities and existing conditions for its altered functioning.
- ▶ Ovulation stimulation in ART can markedly affect gestational adaptation after in vitro fertilization.

What are the new findings?

- ▶ Hemostasis GA in multiple pregnancies undergoes profound changes revealed by level of fibrinogen, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, anticoagulants and platelet aggregation activity.
- ▶ Rise in coagulation potential as early as in the first trimester is more prominent in induced pregnancy.
- ▶ GA in induced multiple pregnancies is at high risk of breach in compensatory mechanisms and requires monitoring for timely detection of decompensation signs and their correction.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The detection of early untimely gestational hyperadaptation in risk groups may allow to use methods for prevention of complicated gestational process after ART.

нарушений. Вариантов риска и их влияния на физиологические процессы ГА достаточно много, и их следует рассматривать индивидуально [3–5].

Многоплодная беременность существенно влияет на характер течения ГА, уже начиная с I триместра [6, 7], который не вполне можно описать наличием удвоенного количества плацент и эмбрионов. Ведущую роль в начальных проявлениях нарушений ГА играют некупированные исходные отклонения в системе гемостаза и наличие условий, определяющих измененную активность ее функционирования. Далее, по мере развития плаценты или плацент, активирующее внутрисосудистое свертывание влияние плацент усиливает исходные нарушения ГА и присоединяются дополнительно возможные, особенно при монохориальном типе плацентации. Нарушение ГА системы гемостаза является важным звеном в патогенезе осложненного течения многоплодной беременности и более высокого процента преэклампсии (ПЭ), отслойки плаценты, задержки роста плода, преждевременных родов и послеродовых кровотечений [3, 5, 8].

Особое состояние ГА развивается в результате на-

личия исходных нарушений в системе гемостаза, полученных после стимуляции овуляции и особенно после синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [5, 9–11]. Ятрогенное происхождение нарушений в системе гемостаза по типу подострой и острой форм активации свертывания крови при наступлении беременности в результате вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) может существенно влиять на ГА после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Раннее начало прогрессирования внутрисосудистого свертывания даже без развития высокого потенциала свертывания и гиперактивности тромбоцитов существенно дискоординирует физиологические этапы ГА и способствует превалированию процессов тромбогенеза и фибринообразования. Активация тромбообразования на фоне блокады фибринолитической реакции может нарушать параметры микроциркуляции беременной и плацентарный кровоток [9]. Это неполный круг проблем, которые возникают в результате BPT у женщин группы риска. Возможные проблемы также не исчерпываются констатацией несвоевременного развития гиперактивности гемостаза,

реализацией тромботического риска и тромбофилии после проведения процедур ВРТ [12]. Беременность после ЭКО почти в 2 раза чаще сопровождается развитием гестационного сахарного диабета, гестационной артериальной гипертензии, ПЭ, холестаза и других акушерских осложнений по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью [13].

Применение ВРТ увеличило частоту многоплодной беременности. Более 30 % гестаций после ЭКО являются беременностями двойней [14]. Многие исследования показывают, что ятрогенная многоплодная беременность является более осложненной по сравнению с одноплодной и спонтанной многоплодной беременностью.

Цель: оценить адаптивные изменения в системе гемостаза при многоплодной бихориальной беременности после ЭКО.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное обсервационное рандомизированное контролируемое исследование. Первичные конечные точки исследования: параметры гемостаза у пациенток с многоплодной бихориальной биамниотической беременностью. Пациентки наблюдались в течение беременности и в послеродовом периоде. С учетом физиологии гестационного процесса и явок пациенток для проведения обследований были выбраны периоды: 6–8 нед беременности в I триместре, 18–22 нед во II триместре и 30–34 нед в III триместре. Для анализа были использованы данные пациенток, соответствующих применяемым критериям включения.

Критерии включения, невключения и исключения / Inclusion, non-inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: беременность двойней (бихориальная биамниотическая), наступившая с помощью ЭКО; беременность двойней (бихориальная биамниотическая), наступившая спонтанно; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: беременные с монохориальной двойней и более чем двумя плодами, имеющие экстрагенитальные заболевания, острые респираторные вирусные инфекции и применяющие препараты, оказывающие влияние на параметры гемостаза.

Критерии исключения: самопроизвольное прерывание беременности; развитие гестационных осложнений (СГЯ, ПЭ, антенатальная гибель одного или обоих плодов), которые могли повлиять на параметры гемостаза; выявленная генетическая и приобретенная (циркуляция антифосфолипидных антител) тромбофилия; необходимость применения антикоа-

гулянтных препаратов во время беременности; отказ от участия в исследовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

Проведенное исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики и принципам, представленным в Хельсинской декларации (Форте-леза, Бразилия, 2013). В соответствии с законодательством Российской Федерации, в исследование включались только подписавшие добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных процедур пациентки.

Группы обследованных / Study groups

Всего было обследовано 58 и 46 беременных в возрасте от 27 до 45 лет с многоплодной бихориальной биамниотической двойней, наступившей в результате применения ЭКО и самопроизвольно, соответственно. Средний возраст беременных составил $34,6 \pm 4,60$ лет после ЭКО и $32,2 \pm 3,72$ лет с самопроизвольно наступившей беременностью ($p = 0,011$). Пациентки находились под наблюдением в Перинатальном центре ГБУЗ ГKB № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ и ООО «Медицинский женский центр» (Москва) в период с 2018 по 2023 гг.

Показанием к ЭКО у пациенток, включенных в исследование, было бесплодие: у 21 (36,2 %) – трубное и трубно-перитонеальное, у 8 (13,8 %) – эндокринное, у 7 (12,1 %) – обусловленное эндометриозом при безуспешном лечении его в течение 2 лет, у 8 (13,8 %) – обусловленное мужским фактором, у 10 (17,2 %) – неясного генеза, у 4 (6,8 %) – из-за сочетания мужского бесплодия с трубно-перитонеальным фактором ($n = 3$) или эндометриозом ($n = 1$) у женщины.

Из этих 104 женщин 34 были исключены из исследования в связи с развитием гестационных осложнений, которые могли повлиять на параметры гемостаза: СГЯ ($n = 3$), ПЭ ($n = 13$), антенатальная гибель одного ($n = 12$) или обоих плодов ($n = 2$), выявленная генетическая и приобретенная (циркуляция антифосфолипидных антител) тромбофилия ($n = 14$) и необходимость применения антикоагулянтных препаратов во время беременности. В итоге для анализа были использованы данные сопоставимых по возрасту 34 беременных после ЭКО и 36 со спонтанной беременностью (группа сравнения). Средний возраст беременных составил $34,6 \pm 3,03$ лет после ЭКО и $34,5 \pm 1,73$ лет с самопроизвольно наступившей беременностью. Различия в гестационном возрасте при обследовании были незначимы (табл. 1).

Методы исследования / Study methods

Исследовали параметры гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена, антитромбина, протеина С, протеина S,

Таблица 1. Характеристика пациенток ($M \pm SD$).**Table 1.** Patients characteristics ($M \pm SD$).

Показатель Parameter	Многоплодная беременность после ЭКО Multiple pregnancy after IVF n = 34	Многоплодная беременность без ЭКО Multiple pregnancy without IVF n = 36	p
Возраст, лет Age, years	34,6 $\pm$ 3,03	34,5 $\pm$ 1,73	0,634
Гестационный срок родов, недель Pregnancy at gestational age, weeks	35,1 $\pm$ 1,62	35,6 $\pm$ 1,29	0,097
Гестационный возраст при обследовании / Patient gestational age at examination			
I триместр, недель Trimester I, weeks	7,2 $\pm$ 1,78	7,4 $\pm$ 1,91	0,276
II триместр, недель Trimester II, weeks	20,4 $\pm$ 3,6	20,6 $\pm$ 3,75	0,164
III триместр, недель Trimester III, weeks	32,4 $\pm$ 1,83	33,6 $\pm$ 2,94	0,223

функции протеина C и S на приборах CoaDATA 4004 (Labitec, Германия) и Ceveron alpha (Technoclone GmbH, Австрия); функции протеина C на коагулометре CS-2000i (Sysmex, Япония) коагуляционным тестом Протеин C Global (test ProC Global, Siemens); уровень D-димера с помощью прибора Ceveron alpha 2014 (Technoclone GmbH, Австрия) и латекс-тестом Dimertest (Agen, Австралия); агрегацию тромбоцитов на приборе АРАСТ 4004 (Labitec, Германия) с использованием в качестве индукторов агрегации растворы аденозин-5-дифосфата (АДФ), ристоцетина (1,5 г/л) и коллагена. Все тесты проводили в течение 2 ч после взятия крови (из локтевой вены в пластиковую пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия).

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Для систематизации полученных данных и их статистической обработки применяли пакет электронных таблиц Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США) и программное обеспечение для статистических расчетов StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Показатели, определяемые в рамках поставленных задач, представлены с применением методов описательной статистики: в виде среднего значения ($M \pm SD$) со стандартным квадратичным отклонением (возраст пациенток, гестационный возраст, параметры гемостаза), долей (в %) от абсолютного числа (для качественных показателей), медианы (Me) и разброса данных с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 и точный двусторонний критерий Фишера; достоверность различий расценивалась как значимая при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Результаты определения параметров гемостаза в I, II и III триместрах беременности у женщин с много-

плодной бихориальной биамниотической беременностью, наступившей с помощью ВРТ и самопроизвольно, представлены в **таблицах 2–5**. Глобальные (общесценочные) тесты показали достаточно высокую прокоагулянтную активность у беременных двойней, более выраженную в случаях применения ВРТ (**табл. 2**).

Уровень фибриногена демонстрировал тенденцию к росту с увеличением срока гестации в обеих группах: от 3,7 г/л (95 % ДИ = 3,5–3,9) в I триместре к 4,5 г/л (95 % ДИ = 4,2–4,8) во II триместре и к 4,8 г/л (95 % ДИ = 4,3–5,4) в III триместре при самопроизвольной многоплодной беременности и от 4,2 г/л (95 % ДИ = 3,9–4,6) в I триместре к 5,3 г/л (95 % ДИ = 4,7–5,6) во II триместре и к 6,5 г/л (95 % ДИ = 5,2–6,8) в III триместре при многоплодной беременности после ЭКО. Значения показателя значительно различались между группами в каждом триместре беременности ($p < 0,001$). Различной была динамика роста: при спонтанной беременности концентрация фибриногена увеличивалась на 22 % ко II триместру и далее менее выражено (на 6 %) к III. При беременности после ЭКО динамика роста параметра от II к III триместру сохранялась высокой, составляя 26 и 21 % по триместрам, соответственно (**табл. 2**).

Значения АЧТВ и ПВ при беременности после ЭКО показали более выраженную тенденцию к снижению (27,3 секунд [95 % ДИ = 26,3–28,4] и 9,6 секунд [95 % ДИ = 9,1–10,2] в I триместре, 25,4 секунд [95 % ДИ = 4,7–5,6] и 9,1 секунд [95 % ДИ = 8,9–9,3] во II триместре, 24,9 секунд [95 % ДИ = 24,6–24,3] и 9,0 секунд [95 % ДИ = 8,4–9,6] в III триместре соответственно), чем в группе сравнения (29,7 секунд [95 % ДИ = 29,1–30,3] и 10,6 секунд [95 % ДИ = 10,3–10,9], 27,2 секунд [95 % ДИ = 25,6–28,8] и 10,1 секунд [95 % ДИ = 9,8–10,4], 27,9 секунд [95 % ДИ = 26,3–29,4] и 9,6 секунд [95 % ДИ = 9,4–9,9] по триместрам соответственно).

Динамика снижения ТВ была аналогичной динамике ПВ. У пациенток с ЭКО снижение ПВ и ТВ было бо-

Таблица 2. Показатели гемостаза (общеоценочные тесты) у пациенток с многоплодной бихориальной биамниотической беременностью.**Table 2.** Hemostasis parameters (general assessment tests) in patients with multiple dichorionic diamniotic pregnancy.

Триместр Trimester	Показатель Parameter	Многоплодная беременность после ЭКО Multiple pregnancy after IVF n = 34	Многоплодная беременность без ЭКО Multiple pregnancy without IVF n = 36	p
I триместр Me (95 % ДИ)	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	4,2 (3,9–4,6)	3,7 (3,5–3,9)	< 0,001
Trimester I	АЧТВ, с / АРТТ, s	27,3 (26,3–28,4)	29,7 (29,1–30,3)	0,0024
Me (95 % CI)	ПВ, с / PT, s	9,6 (9,1–10,2)	10,6 (10,3–10,9)	< 0,001
	TB, с / TT, s	11,9 (10,5–12,3)	13,1 (12,6–13,5)	< 0,001
II триместр Me (95 % ДИ)	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	5,3 (4,7–5,6)	4,5 (4,2–4,8)	< 0,001
Trimester II	АЧТВ, с / АРТТ, s	25,4 (24,3–26,5)	27,2 (25,6–28,8)	0,0047
Me (95 % CI)	ПВ, с / PT, s	9,1 (8,9–9,3)	10,1 (9,8–10,4)	0,0037
	TB, с / TT, s	10,9 (10,3–11,5)	12,6 (12,0–13,1)	< 0,001
III триместр Me (95 % ДИ)	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	6,5 (5,2–6,8)	4,8 (4,3–5,4)	< 0,001
Trimester III	АЧТВ, с / АРТТ, s	24,9 (24,6–24,3)	27,9 (26,3–29,4)	< 0,001
Me (95 % CI)	ПВ, с / PT, s	9,0 (8,4–9,6)	9,6 (9,4–9,9)	< 0,001
	TB, с / TT, s	10,4 (10,0–10,8)	12,5 (12,1–12,9)	< 0,001

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; TB – тромбиновое время; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ДИ – доверительный интервал.

Note: APTT – activated partial thromboplastin time; PT – prothrombin time; TT – thrombin time; IVF – in vitro fertilization; CI – confidence interval.

Таблица 3. Показатели гемостаза (антикоагулянтное звено) у пациенток с многоплодной бихориальной биамниотической беременностью.**Table 3.** Hemostasis parameters (anticoagulant link) in patients with multiple dichorionic diamniotic pregnancy.

Триместр Trimester	Показатель Parameter	Многоплодная беременность после ЭКО Multiple pregnancy after IVF n = 34	Многоплодная беременность без ЭКО Multiple pregnancy without IVF n = 36	p
I триместр Me (95 % ДИ)	Антитромбин, % Antithrombin, %	83,2 (78,3–88,1)	94,2 (86,3–102,1)	0,0450
Trimester I	Протеин С, % Protein C, %	84,7 (76,4–93,0)	86,2 (72,6–99,8)	0,0743
Me (95 % CI)	Протеин S, % Protein S, %	70,3 (67,2–73,1)	73,6 (70,5–76,1)	0,0232
	ProC Global test, HO	0,83 (0,72–0,94)	0,82 (0,70–0,94)	0,3426
II триместр Me (95 % ДИ)	Антитромбин, % Antithrombin, %	76,8 (72,6–81,0)	90,4 (86,8–94,0)	< 0,001
Trimester II	Протеин С, % Protein C, %	81,5 (76,3–86,7)	82,1 (75,2–89,0)	0,5682
Me (95 % CI)	Протеин S, % Protein S, %	69,4 (63,6–75,2)	72,7 (66,7–82,4)	0,0152
	ProC Global test, HO	0,79 (0,71–0,87)	0,80 (0,70–0,90)	0,0984
III триместр Me (95 % ДИ)	Антитромбин, % Antithrombin, %	70,6 (64,8–76,4)	86,5 (79,6–93,4)	< 0,001
Trimester III	Протеин С, % Protein C, %	79,1 (72,0–86,2)	76,2 (98,2–84,6)	0,2795
Me (95 % CI)	Протеин S, % Protein S, %	68,5 (53,7–68,4)	70,0 (64,4–75,6)	0,0512
	ProC Global test, HO	0,74 (0,68–0,80)	0,75 (0,68–0,82)	0,0238

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ДИ – доверительный интервал.

Note: IVF – in vitro fertilization; CI – confidence interval.

лее значимым в I триместре в сравнении с беременностями без ЭКО ($p < 0,001$). Тенденция снижения показателей сохранялась в пределах 10 % в конечных точках. ТВ во II триместре было ниже нормативных значений у 47 % беременных после ЭКО. У беременных группы сравнения показатель ТВ во II триместре

был значительно короче, чем в I (12,6 секунд [95 % ДИ = 12,0–13,1] против 13,1 секунд [95 % ДИ = 12,6–13,5]; $p < 0,001$), но существенной разницы между II и III триместрами не было (**табл. 2**).

Сравнение параметров, характеризующих антикоагулянтное звено системы гемостаза, показало более

низкие уровни антитромбина у беременных с индуцированной беременностью ($p < 0,001$). Уровень протеина С был низким на протяжении всего гестационного периода как в группе естественным зачатием, так и в группе с ЭКО. Статистически значимых различий в показателях, характеризующих уровень протеина С, между группами выявлено не было во всех трех триместрах (табл. 3).

Агрегационная активность тромбоцитов по показателям агрегатограммы была повышена уже в I триместре, более выражено в группе пациенток с беременностью после ЭКО ($p < 0,05$). Интенсивность агрегации во II и III триместрах в обеих группах характеризовалась широкой вариабельностью с различными индукторами. Возможно, причиной такой изменчиво-

сти показателей были тромбоцитопатические тенденции. Повышенная активность тромбоцитарных реакций в ряде случаев сменилась снижением во II триместре. В III триместре агрегационная (АДФ, ристоцетин) и функциональная (коллаген) активность тромбоцитов была стойко увеличена, также более выраженная в группе пациенток после ЭКО ($p < 0,05$). Это выразилось в увеличении параметров максимальной активности до 55–75% ($p < 0,05$). В 65 % наблюдений во II и III триместрах был укорочен латентный период коллаген-индуцированной агрегации, что характеризует высокую активность тромбоцитов при многоплодной беременности (табл. 4).

Данные по D-димеру (табл. 5) демонстрировали значимые различия по группам в I, II и III триместрах:

Таблица 4. Показатели гемостаза (агрегация тромбоцитов, Tma) у пациенток с многоплодной бихориальной биамниотической беременностью.

Table 4. Hemostasis parameters (platelet aggregation, Tma) in patients with multiple dichorionic diamniotic pregnancy.

Триместр Trimester	Показатель Parameter	Многоплодная беременность после ЭКО Multiple pregnancy after IVF n = 34	Многоплодная беременность без ЭКО Multiple pregnancy without IVF n = 36	p
I триместр Me (95 % ДИ)	АДФ, 1×10^{-3} М, %	68,3 (62,9–73,7)	57,8 (55,2–60,4)	$< 0,05$
Trimester I Me (95 % CI)	ADP, 1×10^{-3} М, %	53,1 (48,7–58,5)	48,3 (45,1–53,6)	$< 0,05$
	Ристоцетин, %			
	Ristocetin, %			
	Коллаген, %	58,4 (52,1–64,7)	53,9 (51,8–56,8)	$< 0,05$
	Collagen, %			
II триместр Me (95 % ДИ)	АДФ, 1×10^{-3} М, %	57,4 (52,1–62,7)	35,6 (32,2–40,4)	$< 0,05$
Trimester II Me (95 % CI)	ADP, 1×10^{-3} М, %	62,4 (58,6–66,2)	54,2 (51,7–56,3)	$< 0,05$
	Ристоцетин, %			
	Ristocetin, %			
	Коллаген, %	46,9 (42,8–51,0)	32,6 (30,5–34,4)	$< 0,05$
	Collagen, %			
III триместр Me (95 % ДИ)	АДФ, 1×10^{-3} М, %	64,5 (59,3–69,7)	43,6 (42,3–46,8)	$< 0,05$
Trimester III Me (95 % CI)	ADP, 1×10^{-3} М, %	68,4 (63,2–73,6)	66,1 (64,3–67,9)	0,0376
	Ристоцетин, %			
	Ristocetin, %			
	Коллаген, %	50,7 (44,3–57,1)	39,6 (36,5–42,4)	$< 0,05$
	Collagen, %			

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ДИ – доверительный интервал; Tma – максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов.

Note: IVF – in vitro fertilization; CI – confidence interval; Tma – maximum platelet aggregation amplitude.

Таблица 5. Уровень D-димера у пациенток с многоплодной бихориальной биамниотической беременностью.

Table 5. D-dimer level in patients with multiple dichorionic diamniotic pregnancy.

Триместр Trimester	Показатель Parameter	Многоплодная беременность после ЭКО Multiple pregnancy after IVF n = 34	Многоплодная беременность без ЭКО Multiple pregnancy without IVF n = 36	p
I триместр Trimester I	D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml M $\pm$ SD	0,9 $\pm$ 0,29	0,6 $\pm$ 0,34	$< 0,05$
II триместр Trimester II		1,3 $\pm$ 0,58	1,0 $\pm$ 0,96	$< 0,05$
III триместр Trimester III		1,6 $\pm$ 0,46	1,4 $\pm$ 0,87	$< 0,05$

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

Note: IVF – in vitro fertilization.

0,9 ± 0,29 нг/мл, 1,3 ± 0,58 нг/мл и 1,6 ± 0,46 нг/мл у пациенток с многоплодной беременностью после ЭКО и 0,6 ± 0,34 нг/мл, 1,0 ± 0,96 нг/мл и 1,4 ± 0,87 нг/мл в группе сравнения ($p < 0,05$).

Обсуждение / Discussion

Внедрение ВРТ весомо увеличило частоту наступления многоплодной беременности и вместе с тем риск неблагоприятного ее исхода [10]. Усугубляет проблему изначально присутствующая у женщины патология репродуктивной системы, не позволяющая получить зачатие естественным путем. Стимуляция овуляции создает дополнительный срыв эндокринной регуляции и условия для нарушения гестационной адаптации [9, 11].

Изучение ГА системы гемостаза продемонстрировало тенденции к увеличению уровня фибриногена и снижению значений АЧТВ, ПВ и ТВ с увеличением срока беременности в исследованиях С. Сui с соавт. [2] и J. Liu с соавт. [15] у женщин с одноплодной беременностью. Ограниченное число исследований показало, что коагуляция более усилена у женщин с двойней в сравнении с одноплодной беременностью [7, 15–18]. И это повышает риск тромбоза или осложнений, ассоциированных с сосудистой патологией (венозная тромбоэмболия и ПЭ) [5, 17]. Изменение показателей гемостаза при индуцированной беременности после ЭКО также характеризуется гиперактивностью плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза и снижением антикоагулянтов [11, 18].

В этом исследовании были проанализированы параметры свертывания крови при беременности двойней, наступившей спонтанно и в результате применения ЭКО. Из представленных данных видно, что ГА системы гемостаза при многоплодной беременности претерпевает значительные изменения, что отражает динамика значений фибриногена, АЧТВ, ПВ и ТВ, естественных антикоагулянтов и агрегационной активности тромбоцитов. Сохранялась в общем тенденция сдвигов параметров, характеризующая активность компонентов системы гемокоагуляции, свойственная одноплодной беременности. Повышение коагуляционного потенциала уже с I триместра было более выражено при индуцированной беременности. Характерной чертой беременности после ЭКО явилось также сохранение высоких темпов роста коагуляционного потенциала на протяжении гестационного периода. Увеличение концентрации фибриногена и снижение значений АЧТВ после II триместра были менее выражены при естественном зачатии. Динамика снижения антикоагулянтной активности по триместрам не различалась, хотя уровень антитромбина был ниже при беременности в результате ЭКО (разница статистически значима). Уровень протеина С был низким в пределах референтных значений, для динамики и степе-

ни снижения протеина С статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Выраженная активация тромбогенеза проявилась повышением содержания D-димера. Показатель отражает процессы образования фибрина, зависящие от активности антитромбинов. Значения D-димера колебались в широком диапазоне и были достоверно выше при беременности после ЭКО.

Чрезмерная активация системы гемостаза, наблюдаемая при многоплодной беременности, особенно индуцированной применением ВРТ, может приводить к срыву или декомпенсации ранее достигнутого высокого потенциала свертывания [18]. Нарушение ГА угрожает развитием кровотечения во время беременности в результате отслойки хориона или преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и преждевременных родов. Причинами декомпенсации ГА могут быть нарушения, развивающиеся в определенной последовательности: гиперкоагуляция, внутрисосудистое свертывание, коагулопатия потребления и реализация коагулопатии в родах, т. е. тромбогеморрагические осложнения. Эти состояния характерны для развития нарушений ГА и переход их в подострую или даже острую форму диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Развитие патологического внутрисосудистого свертывания по типу хронической формы ДВС-синдрома может приводить к декомпенсации в плазменном, тромбоцитарном звеньях гемостаза и вызвать реализацию тромботических осложнений со всеми последствиями для развития патологических процессов в системе мать–плод, а также прогрессирования коагулопатических тенденций и коагулопатического кровотечения [8, 11].

Многофакторность причин нарушенной ГА системы гемостаза включает аутоиммунные состояния, особенно у женщин, имеющих генетические полиморфизмы системы гемостаза тромботической направленности. Врожденные и приобретенные причины тромботического риска воздействуют совместно и способствуют нарушениям ГА даже при беременности ранних сроков, особенно если присутствуют исходные нарушения потенциала свертывания крови накануне планируемой беременности с помощью ВРТ [4, 5]. Пусковыми факторами могут быть состояния, при которых происходит декомпенсация защитных механизмов системы гемостаза, в первую очередь антикоагулянтных (антитромбин, протеин С, протеин S), или производных эндотелия сосудистой стенки, таких как простациклин (простагландин I), ADAMTS-13, фибронектин и др., из-за функционального поражения эндотелия, воспаления и воздействия иммунных комплексов.

Как правило, пациентки, планирующие беременность с помощью ВРТ, часто имеют мультифакторные клинические эквиваленты (отягощенный акушерский анамнез) и соматические заболевания, при которых тромбовоспалительные процессы носят хронический

рецидивирующий характер [5]. Поэтому прогноз течения беременности зависит от целенаправленной диагностики и этапной оценки риска срыва компенсаторных механизмов, их коррекции и эффективности профилактических мероприятий с целью пролонгирования беременности до оптимальных сроков родоразрешения. Специальная коррекция исходных нарушений в системе гемостаза и профилактика реализации реальных и скрытых причин тромботического риска призваны устранить условия ранней несвоевременной гиперadaptation системы гемостаза при проведении ВРТ для эффективного ведения беременности, полученной с помощью ВРТ.

Заклучение / Conclusion

Гестационная адаптация при многоплодной индуцированной беременности имеет высокий риск срыва компенсаторных механизмов и требует контроля для своевременного обнаружения признаков декомпенсации и их коррекции с целью пролонгировать беременность до оптимальных для родоразрешения сроков.

Знание физиологических особенностей ГА при неосложненном течении многоплодной беременности может быть ключевым основанием для оценки состояния системы гемостаза и выявления доклинических проявлений недостаточности компенсаторных механизмов и своевременной их коррекции. Обнаружение ранней несвоевременной гестационной гиперadaptation в группах риска может быть показанием для применения методов профилактики патологической активации свертывания крови с целью пролонгировать беременность до оптимальных сроков родоразрешения и предупредить возможную внутриутробную гипоксию плода.

Прогностическое значение ГА не ограничено только акушерскими осложнениями и выбором возможной тактики ведения беременных с неосложненным течением гестационного процесса. Возможные указания на развитие отклонений в отдельных звеньях системы гемостаза позволяют на разных этапах подготовки и ведения беременности планировать меры эффективной профилактики осложненного течения гестационного процесса.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.03.2024. В доработанном виде: 16.04.2024.	Received: 22.03.2024. Revision received: 16.04.2024.
Принята к печати: 18.04.2024. Опубликовано: 30.04.2024.	Accepted: 18.04.2024. Published: 30.04.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Исследование проведено без финансовой поддержки.	The study was not sponsored.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик vikabits@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 5 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox vikabits@mail.ru. To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114(5–6):409–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>.

2. Cui C., Yang S., Zhang J. et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res.* 2017;156:82–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>.

3. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В. и др. Оценка состояния

гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018;18(3–2):2–37.

4. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 3: S16–S21. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70128-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70128-8).

5. Хизроева Д.Х., Антонова А.С., Егорова Е.С., Макацария Н.А.

- Повторные неудачи ЭКО, тромбозы и тромбофилия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):792–800. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467>.
- Ren K., Wei Y., Qiao R. et al. Changes in coagulation during twin pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620983898. <https://doi.org/10.1177/1076029620983898>.
 - Morikawa M., Yamada T., Turega N. et al. Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med*. 2006;34(5):392–7. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.078>.
 - Lin L., Yang H., Xu Zh. et al. Explore the impact of abnormal coagulation test results on pregnancy complications and perinatal outcomes by establishing the trimester-specific reference intervals of singleton and twin pregnancies. *Clin Chim Acta*. 2023;541(Suppl 1):117265. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117265>.
 - Момот А.П., Молчанова И.В., Цыпкина Л.П. Изменения системы гемостаза в цикле ЭКО и их влияние на эффективность процедуры. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;4(8):77–81. [https://doi.org/10.31684/2541-8475.2017.4\(8\).77-81](https://doi.org/10.31684/2541-8475.2017.4(8).77-81).
 - Yang W., Sun Q., Zhou Z. et al. Coagulation parameters predictive of repeated implantation failure in Chinese women: a retrospective study. *Medicine*. 2020;99(48):e23320. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023320>.
 - Westerlund E., Henriksson P., Wallén H. et al. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res*. 2012;130(4):649–53. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.024>.
 - Grandone E., Di Micco P.P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962–8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402>.
 - Rizwan N., Abbasi R.M., Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22(2):105–7.
 - Яковенко Е.М., Яковенко С.А. Экстракорпоральное оплодотворение и другие методы преодоления бесплодия. М., 2016. 280 с.
 - Liu J., Yuan E., Lee L. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1–2):258–61. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.046>.
 - Bar J., Blickstein D., Hod M. et al. Increased D-dimer levels in twin gestation. *Thromb Res*. 2000;98(6):485–9. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(00\)00187-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(00)00187-0).
 - Yamada T., Kawaguchi S., Araki N. et al. Difference in the D-dimer rise between women with singleton and multifetal pregnancies. *Thromb Res*. 2013;131(6):493–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.04.029>.
 - Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Власов В.С. и др. Оценка фибриномера и D-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2020;9:73–81. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.73-81>.

References:

- Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114(5–6):409–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>.
- Cui C., Yang S., Zhang J. et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res*. 2017;156:82–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>.
- Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V. et al. Assessment of hemostasis in physiological pregnancy (methodic recommendations). [Ocenka sostoyaniya gemostaza pri fiziologicheski protekayushchej beremennosti (metodicheskie rekomendacii)]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(3–2):2–37. (In Russ.).
- Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 3: S16–S21. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70128-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70128-8).
- Khizroeva J.Kh., Antonova A.S., Egorova E.S., Makatsariya N.A. Recurrent failure of ART, thrombosis and thrombophilia. [Povtornye neudachi EKO, trombozy i trombofilija]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):792–800. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.467>.
- Ren K., Wei Y., Qiao R. et al. Changes in coagulation during twin pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620983898. <https://doi.org/10.1177/1076029620983898>.
- Morikawa M., Yamada T., Turega N. et al. Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med*. 2006;34(5):392–7. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.078>.
- Lin L., Yang H., Xu Zh. et al. Explore the impact of abnormal coagulation test results on pregnancy complications and perinatal outcomes by establishing the trimester-specific reference intervals of singleton and twin pregnancies. *Clin Chim Acta*. 2023;541(Suppl 1):117265. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117265>.
- Momot A.P., Molchanova I.V., Tsyvina L.P. Alterations of the hemostatic system in the IVF cycle and their influence on the procedure efficiency. [Izmeneniya sistemy gemostaza v cikle EKO i ih vliyanie na effektivnost' procedury]. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2017;4(8):77–81. (In Russ.). [https://doi.org/10.31684/2541-8475.2017.4\(8\).77-81](https://doi.org/10.31684/2541-8475.2017.4(8).77-81).
- Yang W., Sun Q., Zhou Z. et al. Coagulation parameters predictive of repeated implantation failure in Chinese women: a retrospective study. *Medicine*. 2020;99(48):e23320. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023320>.
- Westerlund E., Henriksson P., Wallén H. et al. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res*. 2012;130(4):649–53. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.024>.
- Grandone E., Di Micco P.P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962–8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673402>.
- Rizwan N., Abbasi R.M., Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22(2):105–7.
- Yakovenko E.M., Yakovenko S.A. In vitro fertilization and other methods of overcoming infertility. [Ekstrakorporal'noe oplodotvorenije i drugie metody preodoleniya besplodiya]. Moscow, 2016. 280 p. (In Russ.).
- Liu J., Yuan E., Lee L. Gestational age-specific reference intervals for routine haemostatic assays during normal pregnancy. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1–2):258–61. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.09.046>.
- Bar J., Blickstein D., Hod M. et al. Increased D-dimer levels in twin gestation. *Thromb Res*. 2000;98(6):485–9. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(00\)00187-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(00)00187-0).
- Yamada T., Kawaguchi S., Araki N. et al. Difference in the D-dimer rise between women with singleton and multifetal pregnancies. *Thromb Res*. 2013;131(6):493–6. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.04.029>.
- Godzoeva A.O., Zazerskaya I.E., Vlasov V.S. et al. Fibrin monomer and D-dimer in infertile women undergoing assisted reproductive technology. [Ocenka fibrin-monomera i D-dimera u pacientok s besplodiem v programmah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;9:73–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.73-81>.

Сведения об авторах:

Ягубова Фидан Эльчин кызы – клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: vikabits@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Самбурова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ); Заслуженный врач Российской Федерации; Почетный профессор Венского Университета. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Fidan E. Yagubova – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Natalia V. Samburova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Institute of Digital Design and Modeling of Living Systems, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Vice-President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (RSOG); Honorary Doctor of the Russian Federation; Emeritus Professor of the University of Vienna. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.