

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2026 • том 20 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2026 Vol. 20 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии при беременности после ЭКО у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом

Ф.Э. Ягубова¹, В.О. Бицадзе¹, Н.В. Самбунова¹, Д.Х. Хизроева¹,
Д.В. Блинов^{2,3,4}, Ж.-К. Гри^{1,5}, И. Элалами^{1,6,7}, Г. Геротзиафас^{1,8,9,10},
А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 101000 Москва, Лялин переулок, д. 11–13/1;

³АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства»; Россия, Московская область, деревня Голубое, ул. Родниковая, стр. 6, к. 1;

⁵Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁶Частный университет Марракеша; Марокко, 42312 Марракеш, шоссе Амизмиз, 13-й км;

⁷Американский госпиталь Парижа; Франция, 92200 Париж, Neuilly-sur-Seine, улица дю Шато, д. 55

⁸Госпиталь Тенон, Университетский институт онкологии AP-HP, Университет Сорбонна;
Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁹Медицинский факультет Сорбонского университета; Франция, 75013 Париж, Бульвар Госпитале, д. 91;

¹⁰Университетская больница Сен-Антуан, Университетский институт онкологии AP-HP, Университет Сорбонна;
Франция, 75012 Париж, улица дю Фобур Сен-Антуан, д. 184

Для контактов: Наталья Викторовна Самбунова, e-mail: nsamburova@bk.ru

Резюме

Цель: оценить клиническое значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии у пациенток с беременностью после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и отягощенным акушерским анамнезом (ОАА).

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное клиническое сравнительное исследование. Основную группу составили 64 женщины с ОАА, с одноплодной (подгруппа И1, n = 38) и многоплодной (дихориальная диамниотическая двойня) беременностью (подгруппа И2, n = 26) после ЭКО, получавшие терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Контрольную группу составили 35 беременных с одноплодной беременностью (подгруппа С1) и 35 с двойней (подгруппа С2) после ЭКО. Исследования системы гемостаза включало определение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), измерение уровня фибриногена, антитромбина, протеина С, протеина S, функции протеина С (test ProC Global); D-димера; агрегации тромбоцитов с ристоцетином, АДФ (аденозин-5-дифосфата) и коллагеном; анти-Ха активности, тромбоэластографию, определение антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии.

Результаты. Беременность после ЭКО у пациенток с ОАА и риском тромбозов при проведении контролируемой антикоагулянтной профилактики сопровождалась меньшей частотой осложнений в сравнении с контрольной группой: нарушение маточно-плацентарного кровотока наблюдалось у 7,8 % против 24,3 % ($p < 0,05$), задержка роста плода – у 3,1 % против 12,9 % ($p < 0,05$), преэклампсия – у 6,3 % против 20,0 % ($p < 0,05$), угроза прерывания в I триместре – у 14,1 % против 28,6 % ($p < 0,05$), во II триместре – у 7,8% против 21,4% ($p < 0,05$). Контролируемое применение НМГ было ассоциировано с благоприятным течением и исходом беременности. Оценка динамики показателей гемостаза на фоне терапии антикоагулянтами и антиагрегантами давала возможность обосновывать необходимость повышения дозы НМГ при развитии беременности, оценивать ее адекватность и безопасность.

Закключение. Нарастание гиперкоагуляции по мере развития беременности требует контроля адекватности антикоагулянтной терапии в группах риска, особенно при многоплодной беременности после ЭКО.

Ключевые слова: гемостаз, противотромботическая терапия, низкомолекулярный гепарин, НМГ, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, отягощенный акушерский анамнез, ОАА, одноплодная беременность, многоплодная беременность, беременность двойней

Для цитирования: Ягубова Ф.Э., Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Хизроева Д.Х., Блинов Д.В., Гри Ж.-К., Элалами И., Геротзиафас Г., Макацария А.Д. Значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии при беременности после ЭКО у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(1):130–145. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.707>.

The importance of hemostasis control for anticoagulant therapy during post-IVF pregnancy in patients with burdened obstetric history

Fidan E. Yagubova¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Natalia V. Samburova¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Dmitry V. Blinov^{2,3,4},
Jean-Christophe Gris^{1,5}, Ismail Elalamy^{1,6,7}, Grigoris Gerotziafas^{1,8,9,10}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;

²Institute for Preventive and Social Medicine; 11–13/1 Lyalin Pereulok, Moscow 101000, Russia;

³Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

⁴Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical-Biological Agency;
6 bldg. 1, Rodnikovaya Str., Village Goluboe, Moscow region 141551, Russia;

⁵University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁶Université Privée de Marrakech; Km 13, Route d'Amizmiz, Marrakech 42312, Morocco;

⁷Hopital Americain de Paris; 55 Rue du Château; Neuilly-sur-Seine, Paris 92200, France;

⁸Tenon Hospital, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP);
4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

⁹Faculty of Medicine Sorbonne University; 91 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France;

¹⁰Saint-Antoine Research Center (CRSA), University Institute of Cancerology (UIC); 34 Rue du Crozatier, F-75012 Paris, France

Corresponding author: Natalia V. Samburova, e-mail: nsamburova@bk.ru

Abstract

Aim: to evaluate the clinical significance of hemostasis control during anticoagulant therapy in patients with post-in vitro fertilization (IVF) pregnancy and burdened obstetric history (BOH).

Materials and Methods. A prospective observational clinical comparative study was conducted. The main group consisted of 64 women with BOH, with singleton (subgroup I1, n = 38) and multiple (dichoric diamniotic twins) pregnancies (subgroup I2, n = 26) following IVF, used low molecular weight heparins (LMWH). Control group: 35 pregnant women with singleton pregnancies (subgroup C1) and 35 with twins (subgroup C2) following IVF. Hemostasis was assessed by measuring APTT (activated partial thromboplastin time), PT (prothrombin time), TT (thrombin time), fibrinogen, antithrombin, protein C,

protein S, protein C function (test ProC Global); D-dimer; platelet aggregation with ristocetin, ADP (adenosine-5-diphosphate) and collagen, anti-Xa activity, thromboelastography, antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilia.

Results. Post-IVF pregnancy in patients with BOH and the risk of thrombosis during controlled anticoagulant prophylaxis was accompanied by lowered incidence of complications compared with control group: impaired uteroplacental blood flow was observed in 7.8 % vs. 24.3 % ($p < 0.05$), fetal growth restriction – in 3.1 % vs. 12.9 % ($p < 0.05$), preeclampsia – in 6.3 % vs. 20.0 % ($p < 0.05$), threat of pregnancy termination in the first trimester – in 14.1 % vs. 28.6 % ($p < 0.05$), in the second trimester – in 7.8 % vs. 21.4 % ($p < 0.05$). The controlled LMWH use was associated with favorable pregnancy course and outcome. Assessing dynamics of hemostasis parameters during anticoagulant and antiplatelet therapy allowed to substantiate the need to increase LMWH dose during pregnancy progression, to assess its adequacy and safety.

Conclusion. The increased hypercoagulation upon pregnancy progression requires monitoring the adequacy of anticoagulation therapy in risk groups, especially in post-IVF multiple pregnancies.

Keywords: hemostasis, antithrombotic therapy, low molecular weight heparin, LMWH, in vitro fertilization, IVF, burdened obstetric history, BOH, singleton pregnancy, multiple pregnancy, twin pregnancy

For citation: Yagubova F.E., Bitsadze V.O., Samburova N.V., Khizroeva J.Kh., Blinov D.V., Gris J.-C., Elalamy I., Gerotziafas G., Makatsariya A.D. The importance of hemostasis control for anticoagulant therapy during post-IVF pregnancy in patients with burdened obstetric history. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(1):130–145. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.707>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) имеет высокий риск тромботических и плацента-ассоциированных осложнений, которыйкратно возрастает при наступлении многоплодной беременности.
- ▶ Система гемостаза является ключевым патогенетическим звеном, связывающим ЭКО, плацента-опосредованные осложнения беременности, тромбозы и неблагоприятные перинатальные исходы.
- ▶ Применение профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) в группах тромботического риска не требует проведения гемостазиологического контроля.

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что прогрессирование беременности у пациенток высокого тромботического риска с многоплодной и индуцированной беременностью (после ЭКО) сопровождается гиперкоагуляцией, для коррекции которой и предупреждения осложнений профилактические дозы НМГ часто оказываются недостаточными.
- ▶ Контроль параметров гемостаза с оценкой маркеров тромбофилии в динамике при проведении противотромботической терапии позволяет оценить достаточность антикоагуляции и корректировать дозу препаратов для обеспечения эффективной и безопасной профилактики осложнений.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Представленные данные подтверждают важность контроля параметров гемостаза при проведении противотромботической профилактики в группах риска (у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и тромбофилией) при ведении индуцированной одноплодной и многоплодной беременности.
- ▶ Оптимальная антикоагуляция, контролируемая динамикой маркеров тромбофилии, в условиях раннего начала (на этапе планирования беременности/стимуляции овуляции при ЭКО) позволяет профилировать тромботические осложнения и эффективно снизить гестационные (преэклампсия, задержка роста плода и др.), в том числе при многоплодной гестации.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Pregnancy following in vitro fertilization (IVF) has a high risk of thrombotic and placenta-associated complications, which elevates manyfold upon onset of multiple pregnancies.
- ▶ Hemostasis is a key pathogenetic arm linking IVF, placenta-mediated pregnancy complications, thrombosis and adverse perinatal outcomes.
- ▶ The use of low molecular weight heparin (LMWH) at prophylactic doses in thrombotic risk groups requires no hemostasis monitoring.

What are the new findings?

- ▶ It has been shown that pregnancy progression in high thrombotic risk patients with multiple and induced pregnancies (post-IVF) is accompanied by hypercoagulation, and its correction as well as prevention of complications requires LMWH use at prophylactic doses often considered insufficient.
- ▶ Monitoring hemostasis parameters with dynamically checked thrombophilia markers during antithrombotic therapy allows for assessing the adequacy of anticoagulation and adjusting the dose of drugs to ensure effective and safe prevention of complications.

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

- ▶ The data presented confirm the importance of monitoring hemostasis parameters during antithrombotic prophylaxis in risk groups (patients with burdened obstetric history and thrombophilia) while managing induced singleton and multiple pregnancies.
- ▶ Optimal anticoagulation assessed by measuring thrombophilia markers in dynamics, during early onset (at the stage of pregnancy planning/ovulation stimulation during IVF) allows to prevent thrombotic and effectively reduce gestational (preeclampsia, fetal growth restriction, etc.) complications including those with multiple gestations.

Введение / Introduction

Вопросы профилактики венозного тромбозмболизма и применения препаратов гепарина в акушерской практике продолжают активно обсуждаться. Особую актуальность эта тема приобретает в связи со ставшим рутинным использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) относится к категории беременностей высокого риска гестационных плацента-опосредованных осложнений и тромбозов.

Связь между стимуляцией яичников и тромбозами описывается с 1965 г. [1]. По данным К. Rova с соавт. (2012), риск тромбоза в программах ЭКО в 10 раз выше, чем при спонтанной беременности (отношение шансов (ОШ) = 2,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 2,1–3,6; $p = 0,034$). При этом максимальное количество тромбозов было диагностировано в I триместре беременности (ОШ = 9,8; 95 % ДИ = 6,7–14,3; $p < 0,0001$) [2]. Эти данные подтверждаются работами V. Lattova (2019) [3] и A. Filipovic-Pierucci (2019) [4]. По данным Шведского когортного исследования с участием более 900 тыс. женщин, риск тромбозов в I триместре при беременности после ЭКО в 8 раз превышает риск тромбоза у беременных после естественного зачатия (относительный риск (ОР) = 8,69; 95 % ДИ = 3,83–12,67) [5]. Особую группу риска составляют пациентки с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) [4].

В группах женщин с СГЯ частота венозных тромбозмобических осложнений (ВТЭО), возникающих в I триместре беременности в ответ на вводимый экзогенный хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и на эндогенный ХГЧ, вырабатываемый трофобластом при успешном ЭКО, выше почти в 100 раз по сравнению с естественной беременностью (ОР = 87,3; 95 % ДИ = 54,1–140,8). Риск ВТЭО у этих пациенток сохраняется на протяжении всего срока гестации, начальном послеродовом периоде и первые 3 года после цикла ЭКО [6].

Нередко пациентки, планирующие беременность с помощью ЭКО, относятся к группе старшего репродуктивного возраста и изначально имеют соматические заболевания и отягощенный акушерский анамнез (ОАА), что часто свидетельствует о латентной тромбофилии. У таких женщин применение гормональной стимуляции, создавая ятрогенную гиперкоагуляцию, усиливает тромбофилотическую тенденцию. Дисфункция эндотелия на фоне гиперэстрогении, активация тромбоцитарного звена и подавление фибринолиза способствуют нарушению взаимодействия между эмбрионом и слизистой оболочкой эндометрия – важнейшего этапа беременности – имплантации эмбриона и микроциркуляции на уровне плацентарного ложа, что является основной причиной выкидышей при ЭКО

и патогенетическим звеном осложненного течения беременности.

В связи с этим пациентки с ОАА, в структуре которого привычное невынашивание, неразвивающиеся беременности, антенатальная гибель плода, преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), а также тромбозмобические осложнения, заслуживают особого внимания. Риски индуцированной беременности в таких случаях многократно возрастают.

У пациенток с плацента-опосредованными осложнениями нередко имеет место исходная, латентная эндотелиальная дисфункция, определяющая нарушения микроциркуляции, в том числе и в формирующейся плаценте. Процессы ремоделирования сосудов матки и инвазии трофобласта при беременности после ЭКО, особенно на фоне гормонального дисбаланса и эндотелиальной дисфункции, часто оказываются неполноценными. Спиральные артерии остаются с сохраненным мышечно-тоническим компонентом и не способны обеспечить адекватный кровоток в плаценте. Это приводит к хронической плацентарной ишемии. В ответ на ишемию плацента начинает выделять ряд медиаторов, которые запускают системную эндотелиальную дисфункцию в организме матери, что проявляется вазоспазмом с повышением системного артериального давления (развитие гипертензии, ПЭ) и активацией коагуляции (в сосудах плаценты образуются микротромбы, что усугубляет ишемию). Таким образом, формируется порочный круг: исходная эндотелиальная дисфункция → нарушение плацентации → плацентарная ишемия → усугубление эндотелиальной дисфункции и активация гемостаза → акушерские осложнения.

Группу риска тромбофилотических и акушерских осложнений составляют пациентки с наследственными и приобретенными тромбофилиями: мутация Лейдена (фактор V Leiden), мутация G20210A в гене протромбина, дефициты естественных антикоагулянтов: протеина C, протеина S, антипротромбина III, антифосфолипидный синдром (АФС). Наличие этих состояний значительно повышает риск ранних и поздних потерь беременности, тяжелой ПЭ, ЗРП, отслойки плаценты и венозных тромбозмобий. На фоне физиологической гиперкоагуляции беременности и дополнительной гормональной стимуляции при ЭКО этот риск становится катастрофически высоким. Поэтому выявление скрытой тромбофилии до наступления беременности (в рамках прегравидарной подготовки) или на самых ранних сроках после ЭКО является критически важным.

Особая группа риска – беременные с многоплодной беременностью. Применение современных репродуктивных технологий существенно увеличило частоту наступления многоплодной беременности, которая связана в основном с переносом в матку более одного

эмбриона. В последние годы неоднократно показано, что число переносимых в полость матки эмбрионов не определяет статистически значимое повышение частоты наступления беременности, но ухудшает перинатальные показатели в связи с осложненным течением многоплодной беременности. Это сформировало направление для исследований, ориентированных на определение наиболее безопасных и экономически эффективных методов лечения пар с нарушением фертильности. А приказом Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» законодательно регламентировано допустимое число (не более двух) переносимых в полость матки эмбрионов при ЭКО. Пациенткам с ОАА показан селективный перенос одного эмбриона. Но доля многоплодных беременностей, полученных в программах ЭКО, продолжает оставаться высокой (около 14 %) по сравнению с самопроизвольно наступившими многоплодными беременностями (1,2–3,0 %) [7, 8].

Изучение особенностей гестационных изменений в системе гемостаза при беременности двойней демонстрирует более выраженную гиперкоагуляцию в сравнении с одноплодной беременностью [9]. Активация системы гемостаза в случаях наступления многоплодной беременности в программах ЭКО может достигать чрезмерно высокого потенциала, что повышает риск срыва адаптации [10]. Сочетание трех факторов – многоплодия, ЭКО и наличия анамнеза гестационных сосудистых осложнений создает уникальный, синергичный патогенетический механизм, многократно увеличивающий риск жизнеугрожающих осложнений для матери и плодов. Нарушения гемостаза у этой категории пациенток носят многоуровневый характер, что создает «гиперкоагуляционный фон» максимальной интенсивности. Патологическая гестационная адаптация угрожает развитием осложнений во время беременности, включая коагулопатические кровотечения в родах и при преждевременной отслойке плаценты.

Основными препаратами для коррекции гиперкоагуляции у беременных и профилактики тромбоэмболических осложнений являются гепарины. Преимуществами в этой группе препаратов обладает фракционированный низкомолекулярный гепарин (НМГ), благодаря высокой эффективности, безопасности для плода (не проникает через плацентарный барьер), низкого риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопороза по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), удобству применения (1–2 инъекции в день). Важно подчеркнуть, что применение профилактических доз НМГ не требует динамического контроля показателей гемостаза (определения анти-Ха активности и уровня D-димера), что позволяет проводить терапию в амбулаторных условиях в течение необходимого (длительного) периода [11].

Однако остается неясным, является ли достаточным применение профилактических доз НМГ при беременности после ЭКО у пациенток с ОАА, особенно в случаях многоплодной гестации, и может ли динамический контроль параметров гемостаза улучшить клинические исходы по сравнению со стандартным профилактическим подходом.

Цель: оценить клиническое значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии при беременности, наступившей после ЭКО у пациенток с ОАА.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проспективное обсервационное клиническое сравнительное исследование выполнено на базе Перинатального центра ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ и ООО «Медицинский женский центр» (Москва), где наблюдались пациентки с индуцированной беременностью после ЭКО в период с 2018 по 2024 гг. Конечные точки исследования: осложнения и исходы индуцированной беременности. Пациентки наблюдались в течение всего срока гестации и в послеродовом периоде. Всем участницам исследования проводилась оценка показателей гемостазиограммы в динамике: общеоценочные тесты, агрегации тромбоцитов, антикоагулянтного звена системы гемостаза, уровень D-димера. Учитывая ОАА, беременные и планирующие беременность пациентки были обследованы на выявление тромбофилии – тесты на антифосфолипидные антитела (АФА), мутации Лейдена и протромбина, дефицит антитромбина, протеина С и S; после оценки факторов тромбоэмболического риска принималось решение о профилактическом применении антикоагулянтов. Контроль эффективности антикоагуляции оценивался по уровню маркеров: анти-Ха активности, D-димера, функции протеина С (Протеин С Global test), агрегации тромбоцитов. Общеоценочные тесты позволяли контролировать безопасность проводимой антикоагулянтной терапии. Оценка показателей системы гемостаза проводилась при первичном обследовании пациенток, в 6–8 недель беременности (I триместр), 18–22 недель (II триместр) и 30–34 недели (III триместре), дополнительно при необходимости. Полученные результаты сравнивались с соответствующими показателями, полученными у беременных после ЭКО, не имевших ОАА (контрольная группа).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Для отбора пациенток и включения в исследование применяли следующие критерии: для основной группы – беременность, наступившая с помощью ЭКО (одноплодная и дихориальная диамниотическая двой-

ней); наличие в анамнезе самопроизвольных прерываний беременности, ПЭ, ЗРП, антенатальной гибели плода, ПОНРП и др. (ОАА); применение препаратов НМГ с целью профилактики тромботических осложнений; для формирования контрольной группы – беременность после ЭКО (одноплодная и дихориальная диамниотическая двойней) у пациенток с неотягощенным акушерским анамнезом. Все участницы исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании и проведение диагностических и лечебных процедур.

Критерии исключения: беременность после ЭКО с использованием донорских ооцитов и программы «Суррогатное материнство»; монохориальный тип плацентации при беременности двойней; развитие фето-фетального синдрома; самопроизвольное прерывание беременности; родоразрешение в других лечебных учреждениях; противопоказание к применению НМГ; отказ от участия в исследовании.

Группы обследованных / Study groups

Основную группу составили 64 пациентки с ОАА и вторичным бесплодием, у которых применение методик ЭКО привело к наступлению одноплодной беременности: (подгруппа И1, $n = 38$) и беременности дихориальной диамниотической двойней (подгруппа И2, $n = 26$). Длительность бесплодия в этой группе составила в среднем $4,4 \pm 2,5$ года (от 2 до 11 лет), у 56,3 % пациенток бесплодие в анамнезе было более 5 лет. Контрольную группу составили 70 женщин: 35 с одноплодной беременностью (подгруппа С1) и 35 с двойней (подгруппа С2). Возраст жен-

щин колебался от 30 до 45 лет, в среднем составляя $34,2 \pm 3,3$ лет в основной группе, в контрольной группе – $34,9 \pm 3,2$ лет. Большинство участниц исследования (66,4 %) были в возрасте 30–35 лет. Различия по возрасту (табл. 1) в основной и контрольной группах были незначимы ($p > 0,05$).

Отягощенный акушерский анамнез пациенток включал потери плода как результат самопроизвольного выкидыша до и после 10 недель гестации (у 37,5 % и 28,1 % соответственно), неразвивающуюся беременность (у 15,6 %), антенатальную гибель плода (у 4,7 %), ПЭ (6,3 %), ЗРП (7,8 %), ПОНРП (3,1 %), искусственное прерывание беременности (18,8 %). У 12,5 % в анамнезе была внематочная трубная беременность с тубэктомией (табл. 2). Неудачные попытки ЭКО (от 1 до 3) имели 43,8 % женщин (табл. 3).

Подготовка к ЭКО проводилась согласно Российским клиническим рекомендациям «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» [8] и Приказу Минздрава России от 31.07.2020 №803н [9].

Таблица 1. Возраст обследованных пациенток.

Table 1. Age of examined patients.

Возраст, лет Age, years	Основная группа Main group $n = 64$		Контрольная группа Control group $n = 70$		p
	n	%	n	%	
30–35	48	75,0	42	60,0	0,0623
36–40	13	20,3	24	34,3	0,0680
40–45	3	4,7	4	5,7	0,7876

Таблица 2. Акушерский анамнез пациенток основной группы.

Table 2. Obstetric history of patients in the main group.

Нозология/осложнение беременности Nosology/pregnancy complication	Основная группа Main group $n = 64$	
	n	%
Самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности (до 10 недель) Spontaneous miscarriage in early pregnancy (up to 10 weeks)	24	37,5
Самопроизвольный выкидыш на сроках беременности после 10 недель Spontaneous miscarriage after 10 weeks of pregnancy	18	28,1
Неразвивающаяся беременность до 12 недель / Undeveloped pregnancy before 12 weeks of gestational age	10	15,6
Антенатальная гибель плода / Antenatal fetal death	3	4,7
Презеклампсия / Preeclampsia	4	6,3
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of normally located placenta	2	3,1
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	5	7,8
Преждевременные роды / Preterm birth	6	9,4
Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения / Unsuccessful in vitro fertilization attempts	28	43,8
Внематочная беременность / Ectopic pregnancy	8	12,5
Искусственное прерывание беременности / Artificial termination of pregnancy	12	18,8

Значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии при беременности после ЭКО у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом

Таблица 3. Число попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

Table 3. The number of in vitro fertilization (IVF) attempts in anamnesis of patients with burdened obstetric history.

Попытки ЭКО IVF attempts	Основная группа Main group n = 64	
	n	%
I попытка / Attempt I	36	56,3
II попытка / Attempt II	12	18,8
III попытка / Attempt III	10	15,6
IV попытка / Attempt IV	6	9,4

Методы исследования / Study methods

Для оценки показателей гемостаза использовалась кровь из локтевой вены, тесты проводились в течение 2 часов после взятия крови, включали оценку АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), уровня фибриногена, антифibrинина, протеина С, протеина S, анти-Ха активности на приборах CoaDATA 4004 (Labitec, Германия) и Ceveron alpha (Technoclone GmbH, Австрия), функции протеина С на коагулометре CS-2000i (Sysmex, Япония) коагуляционным тестом Протеин С Global (test ProC Global, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия), агрегации тромбоцитов на приборе АРАСТ 4004 (Labitec, Германия) с использованием в качестве индукторов агрегации растворов ристоцетина (1,5 г/л), аденозин-5-дифосфата (АДФ) и коллагена; D-димера с помощью прибора Ceveron alpha 2014 (Technoclone GmbH, Австрия) и латекс-тестом Dimertest (Agen, Австралия), проведение тромбоэластографии на тромбоэластографе «Hellige» (Германия). Антифосфолипидные антитела (АФА) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) на аппарате «Anthos» (Biochrom Ltd, Великобритания). Для диагностики генетической тромбофилии применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Для систематизации полученные данные заносились в таблицы, использовался пакет электронных таблиц Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США). Статистическая обработка полученных данных включала методы параметрического и непараметрического анализа, применяли программное обеспечение для статистических расчетов пакетов Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США) и StatTech v.1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению (с критериями Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова). Показатели возраста пациенток, срока гестации, параметров гемостаза представлены

в виде ($M \pm SD$) – средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), качественные показатели – в долях (%) от абсолютного числа (n). При сравнении средних величин и относительных величин рассчитывали t -критерий Стьюдента. Для количественной оценки меры эффекта использовали показатель относительного риска (ОР) с расчетом границ 95 % доверительного интервала (ДИ). Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Все пациентки были обследованы на тромбофилию. У 27 (42,2 %) женщин тромбофилия и риск тромбозомических осложнений были связаны с АФА (средние и высокие титры), диагностированным АФС, у 20 (31,3 %) были положительные тесты на генетические тромбофилические мутации. Четыре пациентки имели в анамнезе тромботические эпизоды, ассоциированные с предыдущей беременностью, приемом препаратов гормональной контрацепции и программой ЭКО (неудачная попытка). Отягощенный семейный тромботический анамнез как фактор риска тромботических осложнений отмечен у 43,8 %. Семь женщин имели избыточную массу тела. Факторы тромботического риска у пациенток с ОАА представлены в **таблице 4**. По результатам оценки риска тромботических осложнений, в подгруппах И1 и И2 проводилась антикоагулянтная терапия. В качестве базисного использовался препарат НМГ (эноксапарин натрия): подкожно в профилактических (40–60 мг в сутки) или терапевтических (80–100 мг в сутки) дозах с целевым уровнем анти-Ха активности 0,3–0,7 Ед/мл.

У 14 (21,9 %) пациенток применение НМГ было начато на прегравидарном этапе – проводилась подготовка к ЭКО в связи с диагностированной тромбофилией, у 30 (46,9 %) женщин – с началом программы гормональной стимуляции и криопротокола, у 18 (28,1 %) участниц исследования – в I триместре подтвержденной беременности, наступившей с помощью ЭКО. При проведении криопротокола назначение НМГ начиналось за 5 дней до переноса эмбриона, терапия продолжалась при наступлении беременности. Перед началом применения НМГ у всех пациенток проводилась оценка показателей гемостазиограммы.

По результатам гемостазиологического исследования у 35,7 % до начала профилактического применения НМГ (на этапе подготовки к ЭКО) присутствовали отклонения показателей системы гемостаза, указывающие на ее повышенную активность (среднее значение D-димера составило $0,5 \pm 0,3$ мкг/мл, НО (нормализованное отношение) по данным глобального теста оценки функции системы протеина С – $0,4 \pm 0,2$). Отмечались незначительные признаки хронометрической гиперкоагуляции и структурной изокоагуляции по тромбоэластографии: $r+k = 15 \pm 20$ (r – время реакции,

Таблица 4. Факторы тромботического риска у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

Table 4. Thrombotic risk factors in patients with burdened obstetric history.

Факторы риска тромботических осложнений Risk factors for thrombotic complications	Основная группа Main group n = 64	
	n	%
Тромбозы в анамнезе / History of thrombosis	4	6,4
Тромбофилия высокого риска / High-risk thrombophilia	8	12,5
Антифосфолипидный синдром / Antiphospholipid syndrome	27	42,2
Возраст > 35 лет / Age > 35 years	16	25,0
Отягощенный семейный тромботический анамнез / Familial thrombosis history	28	43,8
Избыточная масса тела/ожирение / Overweight/obesity	7	10,9
Тромбофилия низкого риска / Low-risk thrombophilia	12	18,8
Варикозное расширение вен / Varicose veins	9	14,1
Многоплодная беременность / Multiple pregnancy	26	40,6
Метод достижения беременности (экстракорпоральное оплодотворение) Method of achieving pregnancy (in vitro fertilization)	64	100,0
Синдром гиперстимуляции яичников / Ovarian hyperstimulation syndrome	10	15,6
Курение / Smoking	5	7,8

к – время коагуляции); ИТП (индекс тромбодинамического потенциала) = $22 \pm 3,0$. У 7 пациенток (у всех был диагностирован АФС) были удлинены АЧТВ и ПВ, что было расценено как феномен волчаночного антикоагулянта (ВА). В тестах на агрегацию тромбоцитов у 25,0 % пациенток (с АФС) преобладали кривые с высокой необратимой волной агрегации, с индукторами агрегации (ристомин, АДФ, адреналин) отмечались совпадения первичной и вторичной волн агрегации. Этим пациенткам в дополнение к антикоагулянтной терапии была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 75–100 мг в сутки.

Показатели гемостаза оценивались в динамике: при первом обследовании пациенток, через 7–10 дней после начала применения антикоагулянтной терапии. Точками контроля были сроки беременности 6–8 недель в I триместре, 18–22 недель во II триместре и 30–34 недели в III триместре.

Применение профилактической антикоагулянтной терапии на этапе стимуляции овуляции сопровождалось вариабельным характером ответа системы гемостаза. При переносе эмбриона в цикле стимуляции у 54,2 % пациенток отмечалось повышение D-димера (средние значения составили $0,8 \pm 0,3$ мкг/мл). У 45,8 % была повышена агрегация тромбоцитов. При высоких значениях D-димера проводимая антикоагулянтная терапия расценивалась как недостаточная. Если показатель анти-Ха активности снижался ниже 0,1 Ед/мл, доза НМГ повышалась до терапевтической (80 мг в сутки) и дополнительно назначалась ацетилсалициловая кислота (75–100 мг в сутки). Признаки активации системы гемостаза (и плазменного, и тром-

боцитарного звена) были более выражены у тех пациенток, которым проводился перенос двух эмбрионов и/или у которых развился СГЯ.

Все пациентки с ОАА, не получавшие НМГ до начала программы ЭКО и при стимуляции овуляции, в I триместре индуцированной беременности имели признаки более высокой активности системы гемостаза по показателям общесистемных тестов в сравнении с пациентками подгрупп С1 и С2, более выраженные при беременности двойней. НМГ этим беременным был назначен с 6–8-й недели гестации в дозе 40 мг (0,4 мл) в сутки.

Препарат НМГ применялся в течение всего периода гестации и, согласно клиническим рекомендациям, в послеродовом периоде (терапия возобновлялась спустя 8–12 ч после родоразрешения) в течение 6 недель. Достаточность дозы и/или необходимость ее коррекции оценивалась по динамике маркеров тромбофилии (анти-Ха, D-димер и Протеин С Global test). Во II триместре (в 18–22 недели) и в III триместре (в 30–34 недели) доза препарата, как правило, повышалась. Максимальная суточная доза составила 160 мг, в такой дозе проводилась терапия 4 пациенткам с индексом массы тела (ИМТ) > 40. Самой низкой (40 мг в сутки) доза НМГ была у 9 пациенток.

Целевым уровнем анти-Ха активности у беременных двойней на фоне проводимой антикоагулянтной терапии мы считали 0,3–0,5 Ед/мл и 0,5–0,7 Ед/мл, если у пациенток в анамнезе были тромбозы, высокие титры АФА или тройная АФА-позитивность. На фоне проводимой терапии по данным общесистемных тестов отмечалось повышение уровня фибриногена,

среднее значение составило $5,2 \pm 1,5$ г/л во II триместре и $6,0 \pm 1,7$ г/л в III триместре, что было сопоставимо ($p > 0,05$) со значением показателя в контрольной группе (подгруппа C2), без учета показателей у пациенток с осложненным течением беременности. Динамика снижения АЧТВ, ПВ и ТВ также была аналогичной наблюдаемой в контрольной группе. В то время как уровень антитромбина снижался незначительно, среднее значение составило 95 ± 10 % ($p < 0,05$).

Оценка тромбоцитарного звена (количества и агрегационной активности в динамике) при проведении противотромботической терапии имела важное значение, так как при применении препарата гепарина есть риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа. Число тромбоцитов во II и III триместре снижалось в пределах 20 % от первоначального значения. Агрегационная активность по показателям агрегатограмм и во II, и в III триместрах во всех группах характеризовалась широкой вариабельностью с различными индукторами, демонстрировала тенденцию к снижению в III триместре.

Значения D-димера во II и III триместрах при уровне анти-Ха активности 0,1–0,3 Ед/мл были в среднем в 2 раза выше, чем в I триместре. Повышение значения показателя соответствовало уровням в подгруппах контрольной группы (с одноплодной и многоплодной неосложненной беременностью соответственно). При осложнении течения беременности преэклампсией D-димер превышал средние по группе значения ($p < 0,05$).

Индукцированная беременность у 29 (21,6 %) женщин протекала с угрозой прерывания в I триместре (гипертонус матки и сочетание гипертонуса матки с ретрохориальной гематомой), из них 20 (28,6 %) были из контрольной группы и 9 (14,1 %) из основной группы ($p = 0,038$). На фоне проводимой терапии антикоагулянтами частота осложнений была меньшей (рис. 1, 2). Во II триместре угроза прерывания сохранялась у 20 (14,9 %) беременных: у 5 (7,8 %) в основной группе и у 15 (21,4 %) в контрольной группе ($p = 0,0236$). Истмико-цервикальная недостаточность в сроках от 18 до 26 недель развилась у 5 (7,8 %) пациенток с ОАА (основная группа) и у 9 (12,9 %) без ОАА ($p = 0,3403$).

Таблица 4. Факторы тромботического риска у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом.

Table 4. Thrombotic risk factors in patients with burdened obstetric history.

Осложнение Complication		Основная группа Main group n = 64		Контрольная группа Control group n = 70		p
		n	%	n	%	
Угроза выкидыша / Threatened miscarriage	I триместр / Trimester I	9	14,1	20	28,6	0,0385
	II триместр / Trimester II	5	7,81	15	21,4	0,0236
Истмико-цервикальная недостаточность / Cervical insufficiency		5	7,81	5	7,81	0,3403
Нарушение маточно-плацентарного кровотока Uteroplacental blood flow disorder	Степень Ia / Grade Ia	5	7,81	15	21,4	0,0236
	Степень Ib / Grade Ib	0	0	2	2,86	0,1550
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	1 плод / 1 fetus	2	3,13	8	11,43	0,0596
	2 плода / 2 fetuses	0	0	1	1,43	0,3143
	Всего / In total	2	3,13	9	12,9	0,0342
Преэклампсия / Preeclampsia	Умеренная / Moderate	4	6,25	11	15,7	0,0757
	Тяжелая / Severe	0	0	3	4,29	0,0790
	Всего / In total	4	6,25	14	20,0	0,0164
Аntenатальная гибель плода / Antenatal fetal death		0	0	1	1,56	0,3371
Гестационная гипертензия / Gestational hypertension		1	1,56	4	5,71	0,2053
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus		0	0	1	1,56	0,3371
Анемия / Anemia	I триместр / Trimester I	5	7,81	14	20,0	0,0385
	II триместр / Trimester II	15	23,44	21	30,0	0,3913
Преждевременные роды / Preterm birth	до 31 недель / up to 31 weeks	0	0	3	4,29	0,0790
	32–36 недель / 32–36 weeks	7	10,94	15	21,4	0,0973
	36–38 недель / 36–38 weeks	27	42,2	22	31,4	0,1958
	после 38 недель / after 38 weeks	34	53,1	40	57,1	0,6391

Примечание: выделены значимые различия.

Note: significant differences are highlighted in bold.

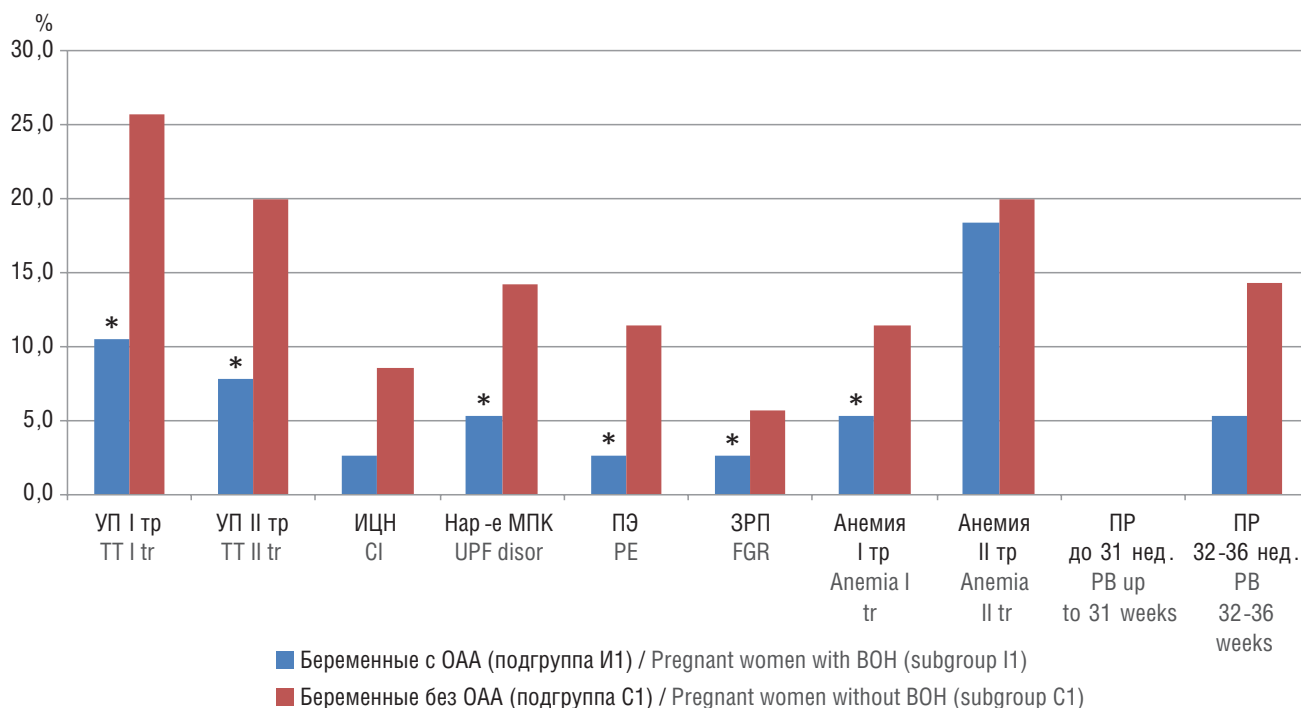


Рисунок 1. Осложнения одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (подгруппа И1) и без отягощенного акушерского анамнеза (подгруппа С1).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с подгруппой С1; ОАА – отягощенный акушерский анамнез; УП – угроза прерывания беременности; тр – триместр; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; Нар-е МПК – нарушение маточно-плацентарного кровообращения; ПЭ – преэклампсия; ЗРП – задержка роста плода; ПР – преждевременные роды.

Figure 1. Complications of singleton pregnancy following in vitro fertilization in patients with (subgroup I1) and without (subgroup C1) burdened obstetric history.

Note: * $p < 0,05$ – significant differences compared to subgroup C1; BOH – burdened obstetric history; TT – threat of pregnancy termination; tr – trimester; CI – cervical insufficiency; UPF disor. – uteroplacental blood flow disorder; PE – preeclampsia; FGR – fetal growth restriction; PB – preterm birth.

Частота осложнения была выше в подгруппах с многоплодной беременностью ($p = 0,0208$).

Нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК) степени Ia составило 5,3, 11,5, 14,2 и 28,6 % по подгруппам И1, И2, С1 и С2 соответственно, т. е. на фоне коррекции избыточной активности системы гемостаза при гестационной адаптации к индуцированной беременности после ЭКО у пациенток с ОАА в большем проценте случаев наблюдалось физиологическое состояние МПК, чем в контрольной группе ($p = 0,0271$). Нарушение МПК степени Ib отмечено только в контрольной группе у 2 беременных с двойней (5,7 %). У 2 пациенток с ОАА – у одной (2,6 %) с одноплодной и у одной (3,8 %) с многоплодной беременностью была диагностирована ЗРП, в одном случае без признаков нарушения МПК и плодово-плацентарного кровотока. В контрольной группе ЗРП имели 9 женщин – 2 (5,7 %) с одноплодной беременностью и 7 (20,0 %) с двойней ($p = 0,0342$).

На фоне проводимой терапии антикоагулянтами не было ни одного случая тяжелой ПЭ; в контрольной группе тяжелая ПЭ развилась у 3 беременных (в $25,6 \pm 2,4$ недель; в 5,7 % при беременности двойней и в 28 недель; в 2,9 % при одноплодной беременности). Тяжесть ПЭ явилась показанием к досрочному

родоразрешению пациенток. Умеренная ПЭ в подгруппах И1 и И2 развилась в 2,6 % и 11,5 % случаях, в подгруппах С1 и С2 – в 11,4 % и 20,0 % соответственно. У 5 пациенток с многоплодной беременностью – у одной (3,8 %) с ОАА и у 4 (11,4 %) в контрольной группе беременность осложнилась гестационной гипертензией, у одной (2,9 %) – гестационным диабетом (в контрольной группе).

Частым осложнением беременности во всех подгруппах была анемия, частота ее развития возрастала на протяжении беременности, несмотря на профилактическое применение препаратов железа, составив 5,3, 11,5, 11,4, 28,6 % в I триместре и 18,4, 30,7, 20,0, 40,0 % во II триместре по подгруппам соответственно. Это потребовало увеличения дозы препаратов железа. При многоплодии обычно отмечается более высокая частота развития анемии в связи с высоким темпом роста плаценты и плодов и увеличением потребности плодов в микроэлементах, что было отмечено и в нашем исследовании. Частота анемии при одноплодной (подгруппы И1 и С1) и многоплодной (подгруппы И2 и С2) беременности суммарно составила 6 (8,2 %) и 13 (21,3 %) случаев в I триместре ($p = 0,035$) и 14 (19,2 %) и 22 (36,1 %) во II триместре ($p = 0,0295$). Статистически значимых

Значение контроля за гемостазом при проведении антикоагулянтной терапии при беременности после ЭКО у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом

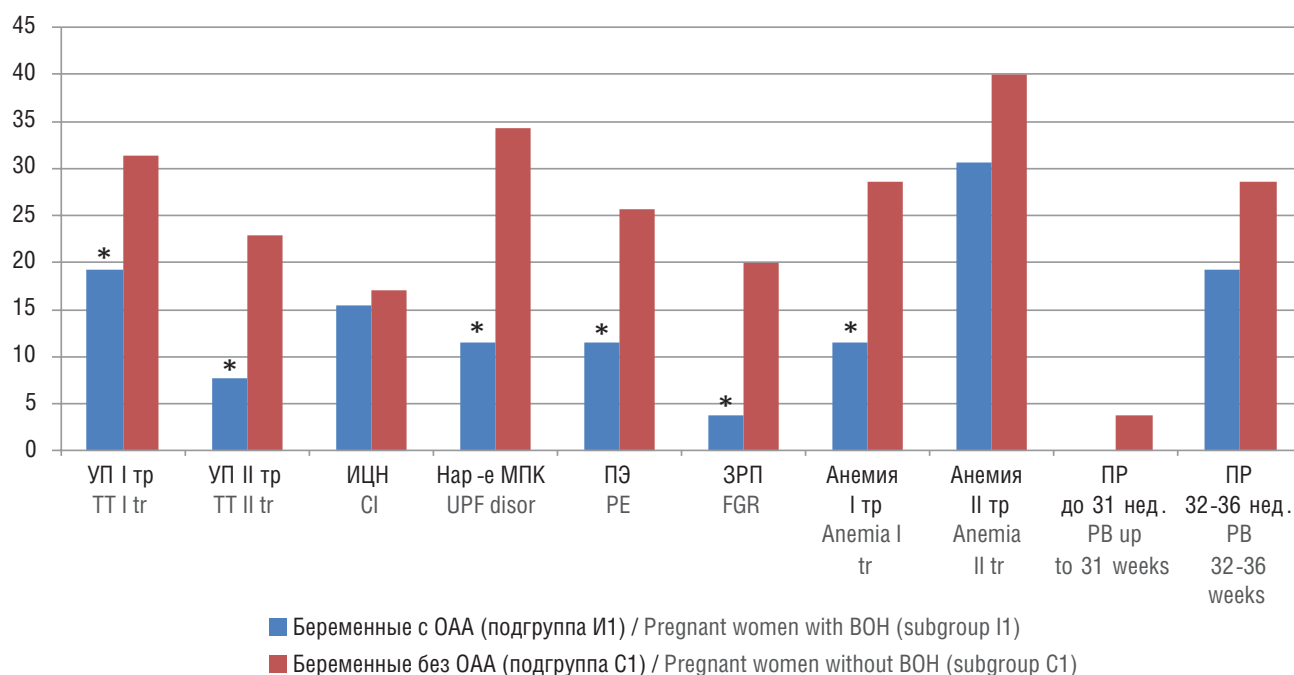


Рисунок 2. Осложнения многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (подгруппа I2) и без отягощенного акушерского анамнеза (подгруппа C2).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с подгруппой C1; ОАА – отягощенный акушерский анамнез; УП – угроза прерывания беременности; тр – триместр; ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность; МПК – маточно-плацентарный кровоток; ПЭ – преэклампсия; ЗРП – задержка роста плода; ПР – преждевременные роды.

Figure 2. Complications of multiple pregnancy following in vitro fertilization in patients with (subgroup I2) and without (subgroup C2) burdened obstetric history.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to subgroup C1; BOH – burdened obstetric history; TT – threat of pregnancy termination; tr – trimester; CI – cervical insufficiency; UPF disor. – uteroplacental blood flow disorder; PE – preeclampsia; FGR – fetal growth retardation; PB – preterm birth.

различий среди подгрупп I1, I2 и C1 и C2 при парном сравнении не выявлено.

Преждевременными родами до 36 недель гестация завершилась в 5,1, 19,2, 14,3 и 28,6 % беременностей, в 36–38 недель – в 15,8, 69,2, 8,6 и 54,3 % в подгруппах соответственно. Экстремально ранними, до 31-й недели были ПР у 3 беременных (8,6 %) в подгруппе C2 (экстренное родоразрешение в связи с прогрессированием тяжелой ПЭ). Частота ПР была выше при многоплодной беременности, чем при одноплодной, и в подгруппах основной группы (8 (21,1 %) vs. 26 (100 %); $p < 0,001$) и в подгруппах контрольной группы (8 (22,9 %) vs. 32 (91,4 %); $p < 0,001$), что было связано с преждевременным излитием околоплодных вод и гестационными осложнениями беременности (ПОНРП, тяжелой ПЭ, гипоксией плода) при многоплодии. В подгруппах I1 и I2 случаев ПОНРП и тромботических осложнений (в том числе у пациенток с тромбозами в анамнезе) не было.

Анализ течения одноплодной и многоплодной беременности после ЭКО у пациенток с ОАА, имеющих высокий риск тяжелых осложнений и перинатальных потерь, показало благоприятное развитие гестационного процесса при применении антикоагулянтов с прегравидарного периода, при проведении протоколов ЭКО и с ранних сроков гестации в течение всего срока

беременности. На **рисунках 1 и 2** представлена частота осложнений беременности для одноплодной и многоплодной беременности соответственно в сравнении с контрольной группой.

Анализ частоты гестационных осложнений показал, что при проведении противотромботической профилактики под контролем показателей гемостаза, относительный риск (ОР) ПЭ у пациенток с ОАА ниже в сравнении с контрольной группой в 5,4 раза для одноплодной беременности (ОР = 0,184) и в 2,2 раза для беременности двойней (ОР = 0,449), от 2,1 до 5,4 раз меньше риск ЗРП для одноплодной (ОР = 0,460) и многоплодной беременности (ОР = 0,192) и в 2,5 раза – риск нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод (ОР = 0,368 и ОР = 0,404 соответственно) (**табл. 6**). Но, несмотря на выраженную тенденцию к снижению риска, доверительные интервалы полученных показателей были широкими, что требует осторожной интерпретации результатов. Вероятно, причиной может быть недостаточный размер выборки. Различия были статистически значимыми только для ПР при сравнении одноплодных беременностей и беременностей двойней в основной и контрольной группах.

Перинатальные потери были только в контрольной группе: у одной пациентки с двойней и ранней тяжелой

Таблица 6. Относительный риск осложнений беременности в исследуемых группах

Table 6. Relative risk of pregnancy complications in the study groups.

Осложнение Complication		Группа И1 Group I1 n = 38		Группа С1 Group C1 n = 35		Группа И2 Group I2 n = 26		Группа С2 Group C1 n = 35		Группы Groups	ОР [95% ДИ] RR [95% CI]
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Преэклампсия Preeclampsia	+	1	2,6	5	14,3	3	11,5	9	25,7	I1 vs. C1 / I1 vs. C1 I2 vs. C2 / I2 vs. C2 I1 vs. I2 / I1 vs. I2 C1 vs. C2 / C1 vs. C2	0,184 [0,023–1,50] 0,449 [0,1347–1,495] 0,228 [0,0251–2,07] 0,512 [0,19–1,38]
	–	37	97,4	30	85,7	23	88,5	26	74,3		
Нарушение МПК UPBF disorder	+	2	5,3	5	14,3	3	11,5	10	28,6	I1 vs. C1 / I1 vs. C1 I2 vs. C2 / I2 vs. C2 I1 vs. I2 / I1 vs. I2 C1 vs. C2 / C1 vs. C2	0,368 [0,0764–1,777] 0,404 [0,1234–1,322] 0,456 [0,018–2,540] 0,500 [0,1904–1,313]
	–	36	94,7	30	85,7	23	88,5	25	71,4		
Задержка роста плода Fetal growth restriction	+	1	2,6	2	5,7	1	3,8	7	20,0	I1 vs. C1 / I1 vs. C1 I2 vs. C2 / I2 vs. C2 I1 vs. I2 / I1 vs. I2 C1 vs. C2 / C1 vs. C2	0,460 [0,0437–4,85] 0,102 [0,0252–1,467] 0,684 [0,448–1,044] 0,286 [0,06–1,28]
	–	37	97,4	33	94,3	25	96,2	28	80,0		
Преждевременные роды Preterm birth	+	8	21,1	8	22,9	26	100	32	91,4	I1 vs. C1 / I1 vs. C1 I2 vs. C2 / I2 vs. C2 I1 vs. I2 / I1 vs. I2 C1 vs. C2 / C1 vs. C2	0,921 [0,388–2,19] 1,094 [0,988–1,21] 0,211 [0,1138–0,389] 0,25 [0,135–0,463]
	–	30	78,9	27	77,1	0	0	3	8,6		

Примечание: МПК – маточно-плацентарный кровоток; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Note: UPBF – uteroplacental blood flow; RR – relative risk; CI – confidence interval.

ПЭ, что составило 2,8 % в подгруппе С2 (1,4 % в целом среди пациенток без ОАА). Один плод погиб антенатально в 25–26 недель, второй – на третий день после экстренного родоразрешения на 27-й неделе гестации. Живорождением завершили 54 беременности у пациенток с ОАА и 69 в контрольной группе; родились 80 и 103 ребенка соответственно.

Через естественные родовые пути родили 35 (54,7 %) женщин с ОАА – 20 (52,6 %) и 15 (57,7 %) в подгруппах И1 и И2 и 35 (50,0 %) в контрольной группе – 19 (54,3 %) и 16 (45,7 %) в подгруппах С1 и С2 соответственно.

Обсуждение / Discussion

Основными препаратами антенатальной и постнатальной профилактики тромботических осложнений в группах риска являются НМГ. Применение НМГ в акушерской практике снижает частоту тромбозов и тромбоэмболий, а также оказывает протективный эффект в отношении акушерских плацента-ассоциированных осложнений. Эффективность использования НМГ для профилактики повторного развития тяжелых гестационных осложнений, таких как ранняя ПЭ, ПОНРП, ЗРП и потеря беременности после 20 недель, подтверждают многие рандомизированные исследования [12, 13]. Но, несмотря на десятилетия исследований и накопленный положительный опыт российских и зарубежных ученых, применение НМГ в целях профилактики плацента-ассоциированных патологических состояний не имеет официального одобрения.

Все пациентки с ОАА, включенные в исследование, относились к группе повышенного риска тромботических осложнений, что позволило обосновать применение антикоагулянтов. В вопросе выбора дозы препарата и необходимости ее коррекции, по которому также нет единого мнения, мы придерживались персонализированного подхода и решали с учетом результатов гемостазиологического исследования: наличия или отсутствия тромбофилии и отклонений показателей общесосудистых тестов, уровня антикоагулянтов, агрегации тромбоцитов и маркеров тромбофилии при первом исследовании и их динамике на фоне применяемой терапии. Показатели сравнивались по группам и подгруппам. Промежуточная оценка состояния системы гемостаза проводилась во II и III триместрах, что позволило обосновать необходимость повышения дозы НМГ, профилактировать тромботические осложнения и обеспечить в целом благоприятное течение беременности и перинатальные исходы. Не было ни одного случая тромбоза, в том числе у пациенток с тромботическими эпизодами в анамнезе.

Сравнение течения гестационного процесса в основной и контрольной группе показало меньший процент возникших осложнений при контролируемом применении антикоагулянтов (НМГ) в рамках профилактики тромботических осложнений у пациенток с ОАА. Разница была статистически значима в целом по группам для ПЭ ($p = 0,0164$), нарушений МПК ($p = 0,0271$), ЗРП ($p = 0,0342$) и угрозы прерывания беременности ($p = 0,0385$). При оценке частоты осложнений по подгруппам (отдельно для одноплодной и многоплодной

гестации) статистически значимых различий не было получено ($p > 0,05$), что мы связали с недостаточно большим числом пациенток в подгруппах, особенно с многоплодной беременностью (подгруппа И2).

Многоплодие после ЭКО даже в отсутствие отягощенного анамнеза сопряжено с более высоким риском гестационных осложнений. Полученные нами результаты демонстрируют эту тенденцию. Развитие в матке двух и более плодов влияет на характер гестационной адаптации организма, что отражается на работе всех органов и систем и может стать причиной срыва компенсаторных механизмов и привести к осложнениям гестационного процесса. Многоплодная беременность, даже наступившая естественным путем, сопряжена с повышенным риском невынашивания, ПЭ, ЗРП, антенатальной гибели, анемии, преждевременных родов (ПР) и других осложнений в сравнении с одноплодной беременностью. При многоплодной беременности после применения ВРТ частота таких осложнений может достигать 70–85 %. Это позволило рассматривать многоплодие как осложнение программ ВРТ. Но мощности проведенного исследования оказалось недостаточно для подтверждения статистической достоверности полученных данных.

Благоприятное развитие гестационного процесса при контролируемом применении антикоагулянтов у пациенток с индуцированной беременностью и ОАА, на наш взгляд, можно объяснить положительными эффектами гепарина на ранних этапах развития беременности. НМГ реализуют свои терапевтические эффекты не только через прямое влияние на коагуляционный каскад и снижение коагуляционного потенциала, но и через противовоспалительные реакции, реализуемые через эндотелий. Эти реакции включают снижение выделения провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor- α , TNF- α) и интерлейкин (англ. interleukin, IL) IL-6; подавление экспрессии рецепторов адгезии эндотелиальными клетками и моноцитами; миграции лейкоцитов к очагу повреждения и некроза. НМГ способны влиять практически на все этапы трансмиграции лейкоцитов и их адгезию к воспаленному эндотелию. Отмечается также эффект снижения активности системы комплемента (в особенности C5a фрагмента) [14–17].

У пациенток с антифосфолипидным синдромом НМГ конкурентно ингибируют связывание β_2 -гликопротеина 1 (англ. β_2 -glycoprotein 1, β_2 -GP1) с отрицательно заряженными фосфолипидами (на анионных фосфолипидных матрицах), усиливают плазмин-опосредованный кливаж β_2 -GP1 и клиренс АФА. Специфические протективные эффекты НМГ на ранних сроках беременности связаны с трофобластом: усиливают инвазивные свойства трофобласта, блокируют связывание АФА с трофобластом, модулируют эффекты апоптоза в трофобласте и микровезикуля-

ции мембран клеток трофобласта, которые способствуют гиперкоагуляции.

Физиологическое нарастание гиперкоагуляции по мере прогрессирования беременности, на наш взгляд, требует контроля эффекта (достаточности антикоагуляции) при антикоагулянтной терапии в группах риска, особенно при многоплодной беременности после ЭКО. При беременности двойней динамика показателей гемостазиологических тестов отличалась по выраженности от одноплодной беременности, но в случаях адекватной антикоагуляции соответствовала диапазону колебаниям значений у пациенток контрольной группы с неосложненным течением беременности.

Необходимость повышения дозы и ее эффективность оценивали по динамике маркеров тромбофилии (анти-Ха, D-димер и Протеин С Global test). Как уже было отмечено ранее, если препарат НМГ применяется в профилактической дозе, определение анти-Ха активности и уровня D-димера не требуется. Это важный момент в проведении терапии в период беременности, позволяющий сочетать эффективность, безопасность и удобство при длительном использовании в амбулаторных условиях. Но для пациенток из группы высокого риска тромботических осложнений, имеющих генетическую тромбофилию высокого риска (тяжелый дефицит антитромбина III, протеина С, мультигенные и гомозиготные мутации генов фактора V Leiden и/или протромбина G20210A) и АФС (с двойной и тройной позитивностью по критериальным антителам и высокими титрами АФА), применение профилактических, фиксированных малых доз НМГ на протяжении всего гестационного процесса может быть недостаточным. Использование терапевтических доз подчеркивает актуальность оценки параметров гемостаза при проведении противотромботической терапии в период гестации. Оценка маркеров тромбофилии позволяет оценить адекватность проводимой антикоагуляции и обосновать в случае необходимости повышение дозы. Особое внимание следует уделить пациенткам с морбидным ожирением, которым требуется подбор дозы, ее коррекция и контроль анти-Ха активности в период гестации, а также пациенткам с СГЯ.

В нашей работе применение НМГ в группах высокого риска позволило оптимизировать ведение беременности и избежать тромбозмболических, а также тяжелых акушерских осложнений (тяжелой ПЭ, отслойки плаценты) и перинатальных потерь. Полученные результаты, на наш взгляд, были определены грамотной оценкой в каждом конкретном случае степени изменений активности системы гемостаза и риска срыва гестационной адаптации в условиях гормональной стимуляции и прогрессирования беременности после ЭКО.

Таким образом, диагностика нарушений в системе гемостаза у пациенток, планирующих беременность с помощью ВРТ, позволяет выделить группы риска осложненного течения беременности, обосновать проведение

профилактики тромботических и гестационных осложнений применением антикоагулянтов и антиагрегантов и перевести беременность из категории «высокого риска» в категорию «управляемой» путем назначения патогенетически обоснованной терапии. Комплексная оценка показателей общеоценочных тестов, агрегационной активности тромбоцитов, антикоагулянтного звена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови в динамике помогает контролировать адекватность проводимой терапии антикоагулянтами и антиагрегантами и ее безопасность, что становится критически важным для успешного вынашивания беременности.

Заклучение / Conclusion

Комплексная оценка системы гемостаза у пациенток с ОАА, особенно планирующих беременность с помо-

щью ЭКО является одним из важнейших инструментом в реализации принципов предиктивной, превентивной и персонализированной медицины в репродуктологии. Выявление генетической тромбофилии и диагностика АФС на этапе подготовки к ЭКО позволяет оценить риск тромботических осложнений и профилактировать их назначением препаратов противотромботической терапии. Применение НМГ с прегравидарного этапа и ранних сроков беременности после ЭКО у пациенток с ОАА снижает частоту акушерских осложнений. Гемостазиологическое исследование с оценкой маркеров тромбофилии в динамике на фоне проводимой терапии с применением антикоагулянтов и антиагрегантов позволяет контролировать адекватность проводимой противотромботической профилактики и корректировать дозу препаратов для обеспечения безопасной и оптимальной антикоагуляции.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.11.2025. В доработанном виде: 21.02.2026. Принята к печати: 24.02.2026. Опубликована: 28.02.2026.	Received: 26.11.2025. Revision received: 21.02.2026. Accepted: 24.02.2026. Published: 28.02.2026.
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 interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета 29.01.2024, выписка из протокола № 02-24.	The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University dated of January 29, 2024, Protocol No. 02-24.
Раскрытие данных	Data sharing
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения следует направлять на почтовый ящик nsamburova@bk.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox nsamburova@bk.ru. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Mozes M., Bogokowsky H., Antebi E. et al. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet*. 1965;2(7424):1213–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90636-7).
2. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012;97(1):95–100. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.038>.
3. Lattová V., Dostál J., Vodička J., Procházka M. The risk of thromboembolism in relation to in vitro fertilization. *Ceska Gynekol*. 2019;84(3):229–32.
4. Filipovic-Pierucci A., Gabet A., Deneux-Tharaux C. et al. Arterial and venous complications after fertility treatment: a French nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.034>.
5. Olsson N., Discacciati A., Nyman A.I. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1965–73. <https://doi.org/10.1111/jth.14840>.
6. Arya R., Shehata H.A., Patel R.K. et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol*. 2001;115(1):153–5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03081.x>.
7. SMFM Research Committee; Grant K.L., Kawakita T., Lu Y.L. et al. SMFM Special Statement: State of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):B2–B12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.013>.
8. Лаврентьева К.И., Трифонова Н.С., Жукова Э.В. и др. Особенности течения многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(3):5–10. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-3-5-10>.
9. Ягубова Ф.Е., Бицадзе В.О., Самбунова Н.В. и др. Клиническое значение оценки адаптивных изменений гемостаза при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(2):189–99. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.507>.
10. 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>.
11. Клинические рекомендации – Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия – 2022-2023-2024 (14.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 66 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/11/1153_kr2022MZ.pdf. [Дата обращения: 15.09.2025].
12. Rodger M.A., Gris J.-C., de Vries J.I.P. et al; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;388(10060):2629–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4).
13. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Zainulina M.S. Effects of low-molecular heparin on pregnant women with factor V mutation (GA genotype). *J Hematol Blood Transfus Disord*. 2018;5:20. [https://doi.org/10.24966/HBTD-2999/100020\(6\)](https://doi.org/10.24966/HBTD-2999/100020(6)).
14. Shastri M.D., Stewart N., Eapen M. et al. Opposing effects of low molecular weight heparins on the Release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells of asthmatics. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118798>.
15. Zhang N., Zhan Y., Shi P. et al. LMWH inhibits TNF- α and IL-6 in placental villous explants and its effects are attenuated by TLR-4/NF- κ B p65 blocking in JEG-3 cells. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(2):674–83.
16. Wat J.M., Hawrylyshyn K., Baczyk D. et al. Effects of glycol-split low molecular weight heparin on placental, endothelial, and anti-inflammatory pathways relevant to preeclampsia. *Biol Reprod*. 2018;99(5):1082–90. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy127>.
17. McLaughlin K. et al. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension*. 2017;69(1):180–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298>.

References:

1. Mozes M., Bogokowsky H., Antebi E. et al. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet*. 1965;2(7424):1213–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90636-7).
2. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012;97(1):95–100. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.038>.
3. Lattová V., Dostál J., Vodička J., Procházka M. The risk of thromboembolism in relation to in vitro fertilization. *Ceska Gynekol*. 2019;84(3):229–32.
4. Filipovic-Pierucci A., Gabet A., Deneux-Tharaux C. et al. Arterial and venous complications after fertility treatment: a French nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.034>.
5. Olsson N., Discacciati A., Nyman A.I. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1965–73. <https://doi.org/10.1111/jth.14840>.
6. Arya R., Shehata H.A., Patel R.K. et al. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol*. 2001;115(1):153–5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03081.x>.
7. SMFM Research Committee; Grant K.L., Kawakita T., Lu Y.L. et al. SMFM Special Statement: State of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):B2–B12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.013>.
8. Lavrenteva K.I., Trifonova N.S., Zhukova E.V. et al. Clinical features of multiple pregnancy after in vitro fertilization. [Osobennosti techeniya mnogoplodnoj beremennosti posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2023;22(3):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-3-5-10>.
9. Yagubova F.E., Bitsadze V.O., Samburova N.V. et al. Clinical significance for assessing adaptive hemostasis changes during multiple pregnancy after in vitro fertilization. [Klinicheskoe znachenie ocenki adaptivnyh izmenenij gemostaza pri mnogoplodnoj beremennosti posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(2):189–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.507>.
10. 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>.
11. Clinical guidelines – Venous complications during pregnancy and the postpartum period. Obstetric thromboembolism – 2022-2023-2024 (14.02.2022). [Klinicheskie rekomendacii – Venozyne oslozhneniya vo vremya beremennosti i poslerodovom periode. Akusherskaya tromboemboliya – 2022-2023-2024 (14.02.2022)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 66 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/11/1153_kr2022MZ.pdf. [Accessed: 15.09.2025].
12. Rodger M.A., Gris J.-C., de Vries J.I.P. et al; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;388(10060):2629–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4).

13. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Zainulina M.S. Effects of low-molecular heparin on pregnant women with factor V mutation (GA genotype). *J Hematol Blood Transfus Disord.* 2018;5:20. [https://doi.org/10.24966/HBTD-2999/100020\(6\)](https://doi.org/10.24966/HBTD-2999/100020(6)).
14. Shastri M.D., Stewart N., Eapen M. et al. Opposing effects of low molecular weight heparins on the Release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells of asthmatics. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118798>.
15. Zhang N., Zhan Y., Shi P. et al. LMWH inhibits TNF- α and IL-6 in placental villous explants and its effects are attenuated by TLR-4/NF- κ B p65 blocking in JEG-3 cells. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(2):674–83.
16. Wat J.M., Hawrylyshyn K., Baczyk D. et al. Effects of glycol-split low molecular weight heparin on placental, endothelial, and anti-inflammatory pathways relevant to preeclampsia. *Biol Reprod.* 2018;99(5):1082–90. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox127>.
17. McLaughlin K. et al. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension.* 2017;69(1):180–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298>.

Сведения об авторах / About the authors:

Ягубова Фидан Эльчин кызы / Fidan E. Yagubova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., проф., профессор РАН / **Victoria O. Bitsadze**, MD, Dr Sci Med, Prof., Professor of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. WoS ResearcherID: F-8409-2017.

Самбутова Наталья Викторовна, к.м.н. / **Natalia V. Samburova**, MD, PhD. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705. eLibrary SPIN-code: 9084-7676.

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., проф. / **Jamilya Kh. Khizroeva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. WoS ResearcherID: F-8384-2017.

Блинов Дмитрий Владиславович, д.м.н. / **Dmitry V. Blinov**, MD, Dr Sci Med. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. WoS ResearcherID: E-8906-2017. eLibrary SPIN-code: 9779-8290.

Гри Жан-Кристоф, д.м.н., проф., иностранный член РАН / **Jean-Christophe Gris**, MD, Dr Sci Med, Prof., Foreign Member of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. WoS ResearcherID: AAA-2923-2019.

Элалами Исмаил, д.м.н., проф., иностранный член РАН / **Ismail Elalamy**, MD, Dr Sci Med, Prof., Foreign Member of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. WoS ResearcherID: AAC-9695-2019.

Геротзиафас Григориос, д.м.н., проф., иностранный член РАН / **Grigorios Gerotziafas**, MD, Dr Sci Med, Prof., Foreign Member of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2316-6348>.

Макацария Александр Давидович, д.м.н., проф., академик РАН / **Alexander D. Makatsariya**, MD, Dr Sci Med, Prof., Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. WoS ResearcherID: M-5660-2016.