

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 3

www.gynecology.su

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА СКРИНИНГА ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Миров А.И.^{1,2}, Харкевич О.Н.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань

² ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница № 8», Рязань

Резюме

Известно, что тромбофилии могут играть существенную роль в патогенезе спонтанной потери беременности. Однако углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим и не может применяться рутинно. Поэтому целью настоящего исследования явилась разработка метода скрининга тромбофилий у женщин с привычной потерей беременности и оценка его эффективности. Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено общее, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 103 пациенток со спонтанной потерей беременности в анамнезе и 33 женщин контрольной группы, которые дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений. Диагностика тромбофилий и оценка состояния системы гемостаза выполнена всем пациенткам на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам. Статистическая обработка результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Результаты. Детальная оценка анамнеза, медицинской документации, их сопоставление с результатами клинического, инструментального и лабораторного обследования позволили определить 10 основных критериев (маркеров) вероятного наличия тромбофилий. В их число вошли особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. Разработанные маркеры составили основу метода скрининга, в котором каждый из маркеров оценивается величиной в 1 балл. Анализ результатов суммарной оценки скрининга позволил разработать матрицу вероятного риска наличия тромбофилий. Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволил в 2,6 раза (на 53,4%) повысить эффективность лабораторной диагностики тромбофилий при привычной потере беременности. Заключение. Разработанный метод скрининга тромбофилий отличается тем, что проводится до их лабораторной диагностики на этапе планирования беременности и не требует материальных затрат. Показатель прироста выявления тромбофилий составляет 160% при использовании данного метода.

Ключевые слова

Тромбофилия, беременность, спонтанная потеря беременности, привычная потеря беременности (рецидивирующая потеря беременности), маркеры тромбофилии, скрининг тромбофилии.

Статья поступила: 25.08.2017 г.; в доработанном виде: 15.09.2017 г.; принята к печати: 02.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Миров А.И., Харкевич О.Н. Эффективность метода скрининга тромбофилии у пациенток с привычной потерей беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 20-32. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.020-032.

EFFICACY OF THE METHOD OF SCREENING FOR THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

Mirov A.I.^{1,2}, Kharkevich O.N.^{1,2}

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Health Ministry of Russian Federation, Ryazan

² City Clinical Hospital № 8, Ryazan

Summary

*Thrombophilia is known for its role in the pathogenesis of spontaneous loss of pregnancy. However, in-depth hemostasis tests are costly, and cannot be routinely used. Therefore, the aim of this study was to develop a method adjustable to screening for thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss and also to evaluate its efficacy. **Materials and methods.** A comprehensive examination – clinical, laboratory and instrumental – was performed in 103 women with spontaneous pregnancy loss in the past and 33 women (control) with two or more spontaneous deliveries without significant complications. Diagnosis of thrombophilia was made on the basis of full scale hemostasis tests performed for all patients. The tests included measurements and analyses of 30 standard parameters of hemostasis. Statistical processing of the results was carried out using parametric and nonparametric methods. **Results.** A thorough assessment of medical history and medical records together with the current results of clinical, instrumental and laboratory examination allowed us to determine 10 major criteria (markers) for predicting the presence of thrombophilia. These included certain details of medical history, as well as the family and obstetric-gynecological background. The developed markers laid the groundwork for the proposed screening method, where each of the markers gave 1 point to the total score. As part of the screening data analysis, we developed a matrix for the probable risk of having thrombophilia. Selection of patients with a total screening score of 3 or more points allowed increasing 2.6-fold (by 53.4%) the efficacy of laboratory diagnosis of thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. **Conclusion.** The novelty of the proposed screening method is that the analysis begins at the stage of pregnancy planning and it precedes the laboratory tests; the approach does not require additional expenses. According to our estimate, the use of this method increased the rate of thrombophilia detection by 160%.*

Key words

Thrombophilia, pregnancy, spontaneous pregnancy loss, recurrent pregnancy loss, thrombophilia markers, screening for thrombophilia.

Received: 25.08.2017; **in the revised form:** 15.09.2017; **accepted:** 02.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Mirov A.I., Kharkevich O.N. Efficacy of the method of screening for thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 20-32 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.020-032.

Corresponding author

Address: ul. Vysokovol'naya, 9, Ryazan, Russia, 390026.

E-mail: Kharkevich.olga@mail.ru (Kharkevich O.N.).

Введение

Частота привычной потери беременности составляет от 5% до 20% в структуре репродуктивных потерь [1-3]. Основными причинами невынашивания беременности являются инфекции, нейроэндокринные и

гемоциркуляторные нарушения, если генетические и анатомические причины исключены [1, 3-5].

Результатами современных научных исследований подтверждена важная роль тромбофилий в патогенезе привычной потери беременности [6-10]. По

мнению ряда ученых, сегодня накоплены значительные научные знания, позволяющие выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности [4, 6, 11-13]. Многократные неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) также ассоциируются с высокой частотой тромбофилических состояний [14]. Так, исследования, проведенные Бицадзе и др. (2014), выявили тромбофилии у 90% пациенток с неудачными попытками ЭКО [15].

Тромбофилические состояния, которые могут быть существенными в патогенезе репродуктивных потерь, представлены в **таблице 1**. К ним относятся: мутации – фактора V (Leiden) – G1691A, протромбина – G20210A, ингибитора активатора плазминогена SERPINE-1 (PAI-1); антифосфолипидный синдром (АФС); гипергомоцистеинемия; дефицит природных антикоагулянтов – протеина C (PC), протеина S (PS) и антитромбина III (AT-III); повышенная активность фактора Виллебранда (более 150%) и другие [1, 4-6, 8, 9, 11, 12, 16-19].

В тоже время углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим и не может применяться рутинно. Разработка и внедрение эффективного скрининга на тромбофилии у акушерских пациенток будет

способствовать своевременной диагностике и коррекции тромбофилий, а также снижению репродуктивных потерь и улучшению демографической ситуации в целом.

Цель настоящего исследования – разработка и оценка эффективности метода скрининга тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено общее, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 103 пациенток со спонтанной потерей беременности в анамнезе и 33 женщин контрольной группы. Все женщины обследованы на базе ГБУ РО «ГКБ № 8» и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Распределение женщин по группам исследования представлено в **таблице 2**. Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп представлены в **таблице 3**.

Основную группу составили 57 пациенток с привычной потерей беременности, у которых имелись 2 и более самопроизвольных выкидыша или неразвивающиеся беременности в анамнезе. Из них в подгруппу 1А включены 30 женщин, у которых риск наличия

Тромбофилические состояния	Патогенез
Мутация гена фактора V (Leiden) G1691A	Нарушение инактивации FVa, FVIIIa
Мутация гена протромбина G20210A	Увеличение генерации протромбина и образования тромбина
Мутация гена ингибитора активатора плазминогена SERPINE (PAI) 1	Снижение образования плазмينا из плазминогена, нарушение фибринолиза
АФС	Разрушение фосфолипидов клеточных мембран, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция
Гипергомоцистеинемия	Повреждение эндотелия сосудов, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция
Дефицит PC и PS	Нарушение инактивации FVa, FVIIIa
Дефицит AT-III	Нарушение инактивации тромбина, FIXa и FXa
Гиперактивация фактора Виллебранда (более 150%)	Повышение агрегации тромбоцитов в кровеносном русле

Таблица 1. Тромбофилические состояния, которые могут быть существенными в патогенезе спонтанной потери беременности.

Table 1. Thrombophilia associated conditions that may be significant in the pathogenesis of spontaneous pregnancy loss.

Группы исследования	Критерий распределения женщин по группам	Число женщин
Основная (группа 1): подгруппа 1А подгруппа 1Б	Привычная потеря беременности	57 30 27
Сравнения (группа 2)	Однократная потеря беременности	46
Контроль	Не менее двух самостоятельных родов, отсутствие репродуктивных потерь	33

Таблица 2. Распределение женщин по группам исследования.

Table 2. Composition of the study groups.

Критерии	Основная группа (n = 57)	Группа сравнения (n = 46)	Контроль (n = 33)
Критерии включения в группы	Два и более спонтанных аборта или замершие беременности.	Однократная потеря беременности.	Двое и более самостоятельных родов в анамнезе без существенных осложнений.
	Отсутствие ВПР плода подтверждено УЗИ и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). Отсутствие клинически значимой экстрагенитальной патологии и эктопической беременности в анамнезе.		
Критерии исключения из групп	Наличие акушерских и экстрагенитальных причин невынашивания, в том числе ИЦН, эндокринных нарушений и инфекционной патологии.		Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.
	Наличие аномалий развития плода (эмбриона) в анамнезе. Клинически значимые гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Повышенная концентрация в крови белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ревмофактор, церулоплазмин, гаптоглобин, фибриноген). Эктопическая беременность в анамнезе.		

Таблица 3. Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп.

Table 3. Inclusion and exclusion criteria for participating in the study.

тромбофилии при оценке методом скрининга был средним и выше. Подгруппу 1Б составили 27 женщин, у которых метод скрининга тромбофилий применялся ретроспективно, после их лабораторной диагностики. В группу сравнения включены 46 пациенток с однократным самопроизвольным выкидышем или замершей беременностью в анамнезе. У пациенток обеих групп были исключены акушерские и экстрагенитальные причины потери беременности, в том числе истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), эндокринные нарушения и инфекционная патология. Отсутствие врожденных пороков развития (ВПР) плода было подтверждено ультразвуковым исследованием (УЗИ) и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). Контрольную группу составили женщины без отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза и

экстрагенитальной патологии, которые дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений.

Эктопическая беременность в анамнезе, а также наличие клинически значимых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний являлись общими критериями исключения из групп исследования. Также было исключено повышение концентрации в крови белков острой фазы воспаления согласно следующим критериям: С-реактивный белок (СРБ) – менее 8 мг/л, антистрептолизин-О (АСЛ-О) – менее 250 ЕД/мл, ревматоидный фактор (РФ) – менее 18 ЕД/мл, церулоплазмин – не более 0,3 г/л, гаптоглобин – не более 1,2 г/л, фибриноген – не более 4,2 г/л.

Возраст, антропометрические данные и индекс массы тела (ИМТ) у обследованных женщин представлены в **таблице 4**.

Показатели	Группы исследования		
	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 46)	Контроль (n = 33)
Возраст (лет) разброс (min–max)	30,2 ± 0,91 (22–39)	26,9 ± 0,47*# (20–33)	30,2 ± 0,85 (23–38)
Рост (см) разброс (min–max)	165,0 ± 1,2 (147–176)	166,0 ± 0,9 (156–177)	165,0 ± 0,9 (152–174)
Масса тела (кг) разброс (min–max)	61,5 ± 1,95 (38–94)	62,6 ± 1,49 (46–93)	63,1 ± 1,66 (50–95)
ИМТ (кг/м²) разброс (min–max)	22,9 ± 0,62 (19,5–33,0)	22,8 ± 0,52 (18,9–32,9)	23,1 ± 0,58 (19,5–33,7)

Таблица 4. Возраст и антропометрические данные обследованных женщин (M ± m).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой 1 (критерий Стьюдента).

Table 4. The age and the anthropometric data of the examined women (M ± m).

Note: * $p < 0.05$ – the differences are significant compared to the control; # $p < 0.05$ – the differences are significant compared to group 1 (Student's criterion).

Возраст пациенток основной и контрольной групп существенно не различался и составил, соответственно, $30,2 \pm 0,91$ лет и $30,2 \pm 0,85$ лет ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). В группе сравнения он был достоверно меньше – $26,9 \pm 0,47$ лет ($p_{t\text{-test}} < 0,05$), что связано с паритетом беременностей по критерию включения. Антропометрические показатели и ИМТ не имели значительных различий между группами ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). Сравнительная характеристика паритета беременностей представлена в **таблице 5**.

Средний показатель паритета беременностей у женщин подгруппы 1А составил $2,4 \pm 0,16$, что не имело достоверных различий с контролем – $2,3 \pm 0,09$ ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). В группе 1 и подгруппе 1Б он был существенно выше контрольных значений – $2,9 \pm 0,14$ и $3,4 \pm 0,23$, соответственно ($p_{t\text{-test}} < 0,01$). В группе 2 показатель паритета составил $1,2 \pm 0,06$, что было

значительно меньше, чем в контрольной группе ($p_{t\text{-test}} < 0,01$). Репродуктивные потери имелись у всех женщин в группах 1 и 2, в контроле они отсутствовали ($p_{\chi^2} < 0,05$). Беременности, которые завершились без репродуктивных потерь, зарегистрированы у 5 (18,5%) пациенток в подгруппе 1Б и у 9 (19,6%) в группе 2, что было существенно меньше ($p_{\chi^2} < 0,05$) контрольных значений – 33 (100%). Характеристика исходов беременности у обследованных женщин представлена в **таблице 6**.

Однократные потери беременности были у всех 46 (100%) пациенток группы 2. Многократные потери беременности имелись у всех (100%) пациенток подгрупп 1А и 1Б. Из них 2 потери беременности в анамнезе зарегистрированы у 22 (73,3%) пациенток в подгруппе 1А и у 10 (37,1%) в подгруппе 1Б, 3 потери беременности – у 5 (16,7%) и 7 (25,9%) из них, 4 –

Группы исследования	Показатель паритета ($M \pm m$)	Количество женщин с наличием и отсутствием репродуктивных потерь n (%)	
		Наличие	Отсутствие
Группа 1:	$2,9 \pm 0,14$ (p_K, p_2)	57 (100)*	5 (8,8%)
– подгруппа 1А	$2,4 \pm 0,16$ (p_2, p_{A-B})	30 (100)*	0
– подгруппа 1Б	$3,4 \pm 0,23$ (p_K, p_2)	27 (100)*	5 (18,5)#
Группа 2	$1,2 \pm 0,06$ (p_K, p_1)	46 (100)*	9 (19,6%)#
Контроль	$2,3 \pm 0,09$ (p_1, p_2)	–	33 (100%)#

Таблица 5. Сравнительная характеристика паритета беременностей в группах.

Примечание: статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): * – в сравнении с контролем, # – в сравнении с подгруппой 1А; статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента (t -test, $p < 0,01$): p_K – в сравнении с контролем, p_1 – в сравнении с группой 1, p_2 – в сравнении с группой 2, p_{A-B} – между подгруппами 1А и 1Б.

Table 5. Comparative characteristics of the parity of pregnancies in the groups.

Note: statistically significant differences according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): * – in comparison with the control, # – in comparison with the subgroup 1A; statistically significant differences according to the Student's criterion (t -test, $p < 0,01$): p_K – in comparison with the control, p_1 – in comparison with group 1, p_2 – in comparison with group 2, p_{A-B} – between subgroups 1A and 1B.

Исходы беременности	Группы исследования							
	Группа 1				Группа 2		Контроль	
	подгруппа 1А		подгруппа 1Б					
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нормальные роды в анамнезе, в том числе:	–		5	18,5	9	19,6	33	100
– одни	–		5	18,5	9	19,6	–	
– двое	–		–		–		24	72,7
– 3 и более	–		–		–		9	27,3
Потери беременности в анамнезе, в том числе:	30	100	27	100	46		–	
– 1	–		–		46	100	–	
– 2	22	73,3	10	37,1	–	100	–	
– 3	5	16,7	7	25,9	–		–	
– 4	1	3,3	5	18,5	–		–	
– 5 и более	2	6,7	5	18,5	–		–	

Таблица 6. Характеристика исходов беременности у обследованных женщин.

Table 6. Pregnancy outcomes in the examined women.

у 1 (3,3%) и 5 (18,5%), 5 и более – у 2 (6,7%) и 5 (18,5%), соответственно. Медикаментозную терапию по сохранению неудачных беременностей с использованием производных прегнена (утрожестан) и прегнадиена (дюфастон), согласно приказу МЗ РФ от «01» ноября 2012 г. № 572н [20], получали 25 (83,3%) пациенток подгруппы 1А, 24 (88,9%) пациентки подгруппы 1Б и 31 (67,4%) пациентка группы 2. У женщин контрольной группы медикаментозная терапия по сохранению беременности не проводилась.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, а также системно-структурный анализ спонтанных репродуктивных потерь по данным медицинской документации и анамнеза.

Состояние системы гемостаза оценивали на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам: Д-димеры, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активность факторов протромбинового комплекса, коаиновое время, лебетоксовое время, концентрация фибриногена, гематокрит, тромбоциты периферической крови, АТ-III, PC, PS, фибринолиз, волчаночный антикоагулянт (ВА), титры антител (Ig M, Ig G) к кардиолипину, β_2 -гликопротеину 1 и протромбину, мутация гена фактора V (Leiden) – G1691A, мутация гена протромбина – G20210A, мутация ингибитора активатора плазминогена (ИАП), концентрация гомоцистеина, агрегация тромбоцитов с 4 индукторами (растворы ристомидина 7,5 мг/мл, коллагена 20,0 мкмоль/л, адреналина 5,0 мкмоль/л и АДФ 2 мкг/л), активность фактора Виллебранда [21–27]. Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе ACL 7000 System производства Instrumentation Laboratory Company (США). Образцы крови брали из кубитальной вены на 19–21 день овуляторного менструального цикла в предполагаемый имплантационный период. Исследование проводили дважды – через 6 и 9 месяцев после завершения последней беременности.

Разработка метода скрининга тромбофилий проводилась на основании результатов исследований, проведенных нами ранее, которые выявили их существенную роль в патогенезе привычной потери беременности [7, 16, 18]. Дизайн создания метода скрининга включал ретроспективное тестирование пациенток с репродуктивными потерями из подгруппы 1Б и группы 2, у которых ранее были выявлены или исключены врожденные и приобретенные тромбофилии путем углубленного лабораторного исследования. Маркерами наличия тромбофилий явились особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. Это позволило разработать матрицу оценки риска наличия тромбофилий у женщин по сумме баллов. В подгруппе 1А скрининг на тромбофилии проводился проспективно, при низком риске пациентки в исследование не включались.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерного пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft, Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Детальная оценка анамнеза жизни, семейного и акушерско-гинекологического анамнезов, а также медицинской документации, их сопоставление с результатами проведенного ранее клинического, инструментального и лабораторного обследования женщин, включенных в подгруппу 1Б и группу 2 [7, 16, 18], позволили определить 10 основных критериев (маркеров) вероятного наличия тромбофилий. В их число вошли особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. Разработанные маркеры составили анкету-опросник, где каждый из маркеров оценивается величиной 1 балл:

- 1) потеря двух и более беременностей в анамнезе;
- 2) отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными;
- 3) клинически значимые тромбозы в анамнезе;
- 4) наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ишемической болезни сердца (ИБС) у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- 5) наличие в семейном анамнезе тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- 6) преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода в анамнезе;
- 7) тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации;
- 8) общие клинические проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (мигрени и др.), гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий;
- 9) мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов;
- 10) болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников.

Включенные в скрининг критерии риска не противостоят современным научным данным. Так, известно, что ряд акушерских осложнений (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, ЗВУР плода, сосудистые осложнения в послеродовом периоде) и клинически значимые тромбозы с большой долей вероятности ассоциируются с тромбофилией [5, 6, 8, 13, 17]. Риск наследственной предрасположенности к тромбофилическим состояниям подтвержден исследованиями С.А. Васильева [28], А.П. Момота и др. [22]. Общие клинические проявле-

ния со стороны ЦНС (мигрени), гастроинтестинальные и другие также могут косвенно указывать на возможное наличие тромбофилии [19, 24, 27].

Сопоставление результатов лабораторной диагностики тромбофилий (табл. 7) с распределением маркеров их вероятного наличия (табл. 8) и результатами суммарной оценки анкеты-опросника (табл. 9) позволило разработать матрицу риска (табл. 10) и оценить эффективность метода скрининга.

Наследственные и приобретенные тромбофилии диагностированы у 35 (61,4%) женщин основной группы и у 5 (10,9%) группы сравнения ($p_{\chi^2} < 0,05$). Множественные тромбофилии зарегистрированы у

11 (19,3%) пациенток основной группы и у 2 (4,4%) в группе сравнения ($p_{\chi^2} < 0,05$). В подгруппе 1А они выявлялись достоверно чаще (86,7%), чем в подгруппе 1Б и группе сравнения – 33,3% и 10,9%, соответственно ($p_{\chi^2} < 0,05$). В контрольной группе тромбофилий не было.

У пациенток с привычной потерей беременности (группа 1) достоверно чаще других выявлялись мутация ИАП SERPINE-1 (PAI-1) – 20 (35%) и гиперактивация фактора Виллебранда – 18 (31,6%), которые заняли первое рейтинговое место ($p_{\chi^2} < 0,05$). Гомозиготный и гетерозиготный варианты мутации ИАП SERPINE-1 (PAI-1) встречались с одинаковой

Тромбофилии	Количество (n) и удельный вес (%) пациенток							
	Группа 1 (n = 57)				Группа 2 (n = 46)		Контроль (n = 33)	
	подгруппа 1А (n = 30)		подгруппа 1Б (n = 27)					
	n	%	n	%	n	%	n	%
Не выявлены	4	13,3 (p_1, p_2, p_3)	18	66,7 (p_1, p_2, p_3)	41	89,1 (p_1, p_2, p_3)	33	100
Выявлены, в том числе	26	86,7	9	33,3	5	10,9	0	–
– единичные	7	23,3	4	14,8	2	4,3		
– множественные (2 и более)	19	63,4 (p_1, p_2, p_3, p_4)	5	18,5 (p_1, p_2, p_3)	3	6,5 (p_1, p_2, p_3)		
Распределение выявленных тромбофилий								
Мутация ИАП SERPINE (PAI) 1, в том числе	20	66,6 (p_1, p_2, p_3)	–	–	–	–	–	
– гомозиготная	10	33,3						
– гетерозиготная*	10	33,3						
Мутация Leiden G1691A*, в том числе	2	6,6	1	3,7	–	–	–	
– гомозиготная	–		1	3,7				
– гетерозиготная	2	6,6	–					
Мутация гена протромбина G20210A*, в том числе	1	3,3	–	–	1	2,2	–	
– гомозиготная	–				1	2,2		
– гетерозиготная	1	3,3			–			
Дефицит PC и PS*	7	23,3 (p_1, p_2, p_3)	2	7,4	–	–	–	
Дефицит AT-III	6	20,0 (p_1, p_2, p_3)	3	11,1 (p_1, p_3)	2	4,3	–	
АФС	7	23,3 (p_1, p_2, p_3)	4	14,8 (p_1, p_3)	3 (p_1)	6,5	–	
Гипергомоцистеинемия*	7	23,3 (p_1, p_2, p_3)	2	7,4	1	2,2	–	
Активность фактора Виллебранда более 150%*	13	43,3 (p_1, p_2, p_3)	5	18,5 (p_1, p_2, p_3)	2	4,3	–	

Таблица 7. Результаты лабораторной диагностики наследственных и приобретенных тромбофилий у обследованных женщин.

Примечание: статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): p_1 – в сравнении с контролем, p_2 – в сравнении с группой 2, p_3 – между подгруппами 1А и 1Б, p_4 – между единичными и множественными тромбофилиями внутри группы/подгруппы; * – тромбофилии, которые всегда встречались только в сочетании с другими вариантами тромбофилий.

Table 7. Laboratory results in the examined women with hereditary and acquired thrombophilia.

Note: statistically significant differences according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): p_1 – in comparison with the control, p_2 – in comparison with group 2, p_3 – between subgroups 1A and 1B, p_4 – between single and multiple thrombophilia within the group/subgroup; * – thrombophilia occurred only in combination with other variants of thrombophilia.

Маркеры вероятного наличия тромбофилий	Подгруппа 1А n = 30 (100%)		Подгруппа 1Б n = 27 (100%)		Группа 2 n = 46 (100%)		Контроль n = 33 (100%)
	ТФ «+»	ТФ «-»	ТФ «+»	ТФ «-»	ТФ «+»	ТФ «-»	
1. Потеря двух и более беременностей в анамнезе	26 (86,7)*#	4 (13,3)*	9 (33,3)*#	18 (66,7)*	—	—	—
2. Отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными	26 (86,7)*#	4 (13,3)*	9 (33,3)*	13 (48,2)*	5 (10,9)*#	32 (69,6)*	—
3. Клинически значимые тромбозы в анамнезе	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,7)	—	—	—	—
4. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	24 (80,0)*#	3 (10,0)	3 (11,1)	1 (3,7)	4 (8,7)	3 (6,5)	2 (6,1)
5. Тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	5 (16,7)*#	—	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (2,2)	—	—
6. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе	7 (23,3)*#	1 (3,3)	4 (14,8)*#	1 (3,7)	2 (4,4)	1 (2,2)	—
7. Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: пневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации	—	—	—	—	1 (2,2)	—	—
8. Общие клинические проявления со стороны ЦНС (мигрени и др.), гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий	17 (56,7)*#	1 (3,3)	5 (18,5)*#	1 (3,7)	4 (8,7)	2 (4,4)	1 (3,0)
9. Мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов	11 (36,7)*#	1 (3,3)	7 (25,9)*#	2 (7,4)	3 (6,5)	2 (4,4)	1 (3,0)
10. Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников	2 (6,6)	—	1 (3,7)	—	1 (2,2)	1 (2,2)	—

Таблица 8. Распределение маркеров вероятного наличия тромбофилий среди обследованных женщин.

Примечание: ТФ «+» – наличие тромбофилий; ТФ «-» – отсутствие тромбофилий; статистически значимые различия распределения маркеров по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): * – в сравнении с контролем, # – между пациентками с наличием и отсутствием тромбофилий внутри подгрупп 1А, 1Б и группы 2.

Table 8. The markers indicating the probable presence of thrombophilia in the examined women.

Note: ТФ «+» – presence of thrombophilia; ТФ «-» – absence of thrombophilia; statistically significant differences in the distribution of markers according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): * – in comparison with the control, # – between patients with presence and absence of thrombophilia within subgroups 1A, 1B and group 2.

частотой – по 10 (17,5%) случаев каждый. Второе рейтинговое место занял АФС, который выявлялся значительно реже ($p_{\chi^2} < 0,05$) предыдущих мутаций – 11 (19,3%). Третье рейтинговое место разделили между собой гипергомоцистеинемия, дефицит PC, PS и AT-III, частота которых составила по 9 (15,8%) случаев каждый. Существенно реже остальных встречались мутации Leiden G1691A – 3 (5,3%) случая (2 гетерозиготные, 1 гомозиготная) и протромбина G20210A – 1 (1,8%) случай гетерозиготной мутации ($p_{\chi^2} < 0,05$).

В группе 2 удельный вес АФС составил 6,5%, дефицит AT-III – 4,3%, мутация гена протромбина и гипергомоцистеинемия выявлялись в единичных случаях и составили по 2,2% каждая.

Гетерозиготная мутация ИАП SERPINE-1 (PAI-1), а также мутации Leiden G1691A, гена протромбина G20210A, дефицит PC и PS, гипергомоцистеинемия и

повышенная активность фактора Виллебранда всегда встречались только в составе множественных тромбофилий.

Распределение маркеров вероятного наличия тромбофилий у пациенток основной и сравниваемой групп, а также их сопоставление с контролем позволило определить их прогностическую значимость (табл. 8). Наиболее значимыми маркерами явились потеря двух и более беременностей и отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными. Каждый из этих маркеров при наличии тромбофилий в подгруппах 1А и 1Б составил по 86,7% и 33,3%, соответственно, что было значительно выше контрольных значений ($p_{\chi^2} < 0,05$). В группе 2 первый маркер отсутствовал согласно критериям включения в исследование, второй составил 10,9% при наличии тромбофилий и 69,6% – при их отсутствии ($p_{\chi^2} < 0,05$ при сравнении с контролем).

Клинически значимые тромбозы в анамнезе зарегистрированы у 2 (6,6%) пациенток в подгруппе 1А и у 1 (3,7%) в подгруппе 1Б. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов, ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет отмечали 27 (90%) женщин подгруппы 1А, 4 (14,8%) подгруппы 1Б, 7 (15,2%) группы 2 и 2 (6,1%) в контроле, что не исключает риск наследственной предрасположенности к наличию тромбофилии [12, 13, 28]. Тромбозы и ТЭЛА в семейном анамнезе регистрировались значительно чаще ($p_{\chi^2} < 0,05$) у пациенток с тромбофилиями в подгруппе 1А – 5 (16,7%); в подгруппе 1Б и группе 2 они были единичными. Акушерские осложнения, ассоциированные с тромбофилией, также встречались существенно чаще при наличии тромбофилий. В ряде случаев у пациенток с невынашиванием беременности регистрировались общие клинические проявления со стороны ЦНС и гастроинтестинальные. Так, частыми головными болями страдали 18 (60%) женщин подгруппы 1А, 4 (14,8%) подгруппы 1Б и 5 (10,9%) группы сравнения. Некалькулезный холецистит имел место у 5 (8,8%) пациенток основной группы и у 1 (2,2%) в группе сравнения.

Мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов отмечали 12 (40%) женщин подгруппы 1А, 9 (33,3%) подгруппы 1Б, 5 (10,9%) группы 2 и 1 (3%) в контроле. На болезнь Альцгеймера

у кровных родственников указывали 2 (6,6%) пациентки подгруппы 1А, 1 (3,7%) подгруппы 1Б и 2 (4,4%) группы 2. Сравнительная характеристика суммарной оценки риска тромбофилий по данным скрининга представлена в **таблице 9**.

Результаты балльной оценки риска тромбофилий при их наличии в подгруппах 1А, 1Б и группе 2 не имели существенных различий между собой и составили, соответственно, $4,6 \pm 0,34$, $4,4 \pm 0,47$ и $4,2 \pm 0,51$ баллов ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). В тоже время они были значительно выше, чем при отсутствии тромбофилий в соответствующих группах – $3,3 \pm 0,27$, $2,1 \pm 0,03$ и $1,0 \pm 0,09$ баллов, соответственно ($p_{t\text{-test}} < 0,01$), а также в контроле – $0,1 \pm 0,05$ ($p_{t\text{-test}} < 0,01$). Средний результат оценки в группах 1 и 2 при наличии тромбофилий составил $4,5 \pm 0,27$ баллов, что было статистически достоверно выше, чем при отсутствии тромбофилий – $1,4 \pm 0,12$ баллов ($p_{t\text{-test}} < 0,01$) и в контрольной группе ($p_{t\text{-test}} < 0,01$).

Все 30 (100%) пациенток подгруппы 1А имели сумму баллов 3 и более. Из них у 12 (40%) была оценка 3 балла (у 9 – при наличии тромбофилий, у 3 – при отсутствии; $p_{\chi^2} < 0,05$), у 7 (23,3%) – 4 балла (у 6 – при наличии тромбофилий, у 1 – при отсутствии; $p_{\chi^2} < 0,05$), 5 баллов и более – у 11 (36,7%) женщин с тромбофилиями ($p_{\chi^2} < 0,01$). У всех 27 (100%) пациенток подгруппы 1Б сумма баллов скрининга была 2 и более. Оценку 2 балла имели 17 (63%)

Сумма баллов	Количество женщин в группах при наличии и отсутствии тромбофилий								
	Тромбофилии выявлены				Тромбофилии не выявлены				
	1А	1Б	2	Всего n (%)	1А	1Б	2	Всего n (%)	Контроль n (%)
0	–	–	–	0*	–	–	–	0*	29 (87,9)
1	–	–	1	1 (2,5)#	–	–	32	32 (50,8)*	4 (12,1)
2	–	–	–	0#	–	17	9	26 (41,3)*	–
3	9	3	1	13 (32,5)*#	3	1	–	4 (6,3)*	–
4	6	1	1	8 (20)*#	1	–	–	1 (1,6)	–
5 и >	11	5	2	18 (45)*#	–	–	–	0	–
0 – 5 и >	26	9	5	40 (100)	4	18	41	63 (100)	33 (100)
Риск наличия тромбофилии (баллы)									
M ± m	$4,6 \pm 0,34$ (p_1, p_2)	$4,4 \pm 0,47$ (p_1, p_2)	$4,2 \pm 0,51$ (p_1, p_2)	$4,5 \pm 0,27$ (p_1, p_2)	$3,3 \pm 0,27$ (p_1, p_3, p_4)	$2,1 \pm 0,03$ (p_1, p_4)	$1,0 \pm 0,09$ (p_1)	$1,4 \pm 0,12$ (p_1)	$0,1 \pm 0,05$

Таблица 9. Сравнительная характеристика суммарной оценки риска тромбофилий по данным скрининга.

Примечание: статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): * – в сравнении с контролем, # – между группами с наличием и отсутствием тромбофилий; статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента (t -test, $p < 0,05$): p_1 – в сравнении с контролем, p_2 – между группами с наличием и отсутствием тромбофилий, p_3 – между подгруппами 1А и 1Б, p_4 – в сравнении с группой 2.

Table 9. Assessment of the total risk of thrombophilia according to the screening results.

Note: statistically significant differences according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): * – in comparison with the control, # – between groups with the presence and absence of thrombophilia; statistically significant differences according to the Student's criterion (t -test, $p < 0,05$): p_1 – in comparison with control, p_2 – between groups with presence and absence of thrombophilia, p_3 – between subgroups 1A and 1B, p_4 – in comparison with group 2.

пациенток с отсутствием тромбофилий ($p_{\chi^2} < 0,01$), 4 (14,8%) – 3 балла (с наличием тромбофилий – 3, с их отсутствием – 1), 4 и 5 баллов – 1 (3,7%) и 5 (18,5%), соответственно, только при наличии тромбофилий. В группе 2 суммарная оценка риска тромбофилий составила: 1 балл и менее – 33 (71,7%) случая (при наличии тромбофилий – 1, при отсутствии – 32; $p_{\chi^2} < 0,01$), 2 балла – 9 (19,6%) случаев при отсутствии тромбофилий ($p_{\chi^2} < 0,01$), от 3 до 5 баллов – 4 (8,7%) случая при наличии тромбофилий ($p_{\chi^2} < 0,01$). В контрольной группе все женщины имели оценку риска тромбофилий менее 2 баллов: 29 (87,9%) – 0 баллов, 4 (12,1%) – 1 балл ($p_{\chi^2} < 0,01$).

Полученные результаты позволили разработать матрицу вероятного риска наличия тромбофилий по суммарной оценке скрининга (табл. 10).

При сумме баллов равной нулю риск наличия тромбофилий практически отсутствует. При сумме 1 балл вероятность тромбофилии составляет менее 20% (очень слабый риск), 2 балла – от 20 до 40% (слабый риск), 3 балла – от 40 до 60% (средний риск), 4 балла – от 60 до 80% (сильный риск). Очень сильному риску наличия тромбофилии (более 80%) соответствует оценка 5 баллов и более.

Сравнительная оценка удельного веса диагностированных тромбофилий у пациенток подгрупп 1А и 1Б выявила высокую эффективность метода предварительного скрининга (рис. 1).

Удельный вес тромбофилий в подгруппе 1А составил 86,7%, что было в 2,6 раза выше, чем в подгруппе 1Б (33,3%; $p < 0,05$), где предварительный скрининг не проводился. Показатель прироста лабораторной диаг-

Степень риска	Сумма баллов	Вероятность тромбофилии
Отсутствует	0	–
Очень слабая	1	менее 20%
Слабая	2	от 20% до 40%
Средняя	3	более 40% – до 60%
Сильная	4	более 60% – до 80%
Очень сильная	5 и более	более 80%

Таблица 10. Матрица вероятного риска наличия тромбофилии по суммарной оценке скрининга.

Table 10. The matrix to assess the risk of having thrombophilia based on the total score.

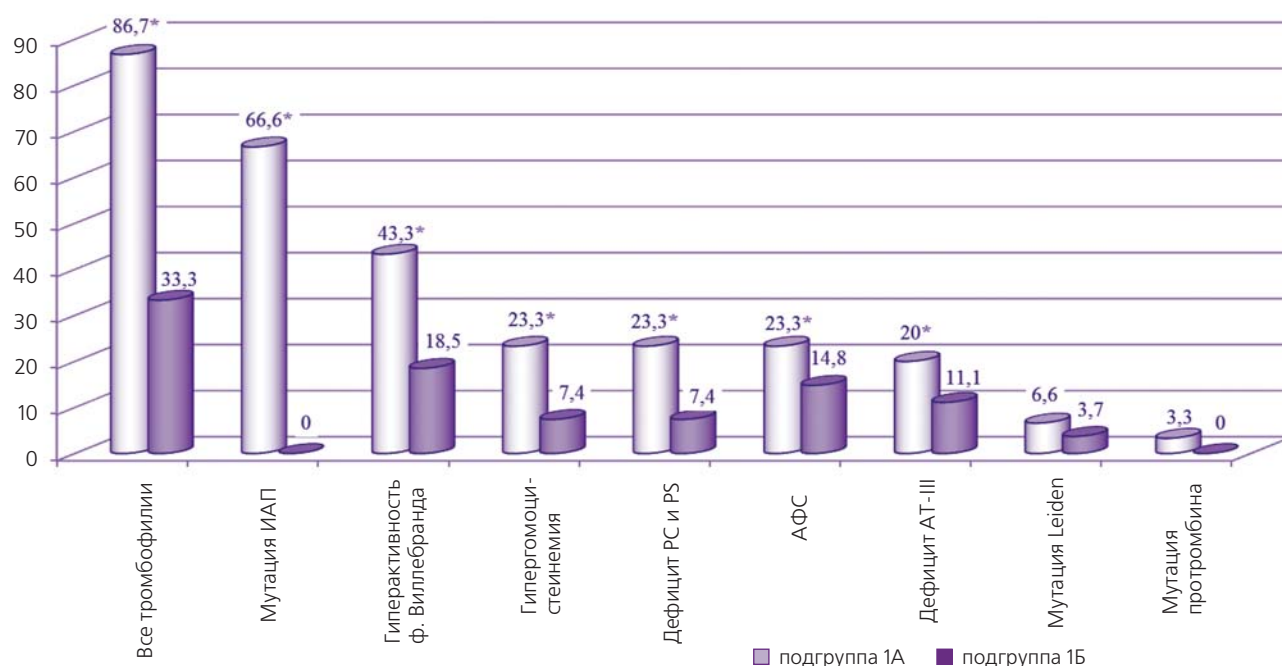


Рисунок 1. Сравнительная оценка удельного веса диагностированных тромбофилий у пациенток в подгруппах 1А и 1Б.

Примечание: * – статистически значимые различия между подгруппами по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$).

Figure 1. The detection rate of thrombophilia diagnosed in women of subgroups 1A and 1B.

Note: * – statistically significant differences between the subgroups by the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$).

ностики тромбофилий составил 160% ($p_{\chi^2} < 0,01$) при использовании данного метода.

Таким образом, скрининг тромбофилий позволил значительно повысить эффективность их лабораторной диагностики у пациенток с привычной потерей беременности.

Предложенные ранее А.П. Момотом и др. [22], О.Н. Харкевич и др. [23], J.F. Carbone и R. Rampersad [25], G. Norrie et al. [13] методы распознавания тромбофической готовности включают лабораторные исследования у беременных и являются затратными. Известен также способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией, разработанный Н.В. Путиловой и др., сущность которого заключается в вычислении интегрального показателя коагуляции по данным лабораторного исследования фибринолитической активности, АЧТВ, Д-димеров и МНО [29]. Предложенный нами скрининг отличается тем, что проводится до лабораторной диагностики тромбофилий на этапе планирования беременности и не требует материальных затрат.

Заключение

Результаты исследования подтвердили важную роль тромбофилий в патогенезе спонтанной потери беременности, что не противоречит мнению ряда ученых [1, 3-6, 8, 9, 12, 17, 19]. Отличительной особенностью настоящего исследования явилось тщательное исключение других возможных причин невынашивания беременности и углубленное лабораторное обследование на тромбофилии пациенток всех групп, включая контрольную.

Основным результатом настоящего исследования явилась разработка эффективного метода скрининга тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности. Полученные данные позволяют сделать следующие выводы.

1. Скрининг тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности включает выявление и суммарную оценку 10 маркеров возможного их наличия, где каждый из маркеров оценивается величиной в 1 балл:

- потеря двух и более беременностей в анамнезе;
- отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными;

- клинически значимые тромбозы в анамнезе;
- наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов, ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- наличие в семейном анамнезе тромбозов и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе;
- тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации;
- общие клинические проявления со стороны ЦНС, гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий;
- мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов;
- болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников.

2. Матрица вероятного риска наличия тромбофилий у пациенток со спонтанной потерей беременности по сумме баллов скрининга составляет:

- очень слабый риск (менее 20%) при сумме 1 балл и менее;
- слабый риск (от 20 до 40%) при оценке 2 балла;
- средний риск (от 40 до 60%) при оценке 3 балла;
- сильный риск (от 60 до 80%) при оценке 4 балла;
- очень сильный риск (более 80%) при сумме 5 баллов и более.

3. Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволяет в 2,6 раза (на 53,4%; $p_{\chi^2} < 0,05$) повысить эффективность лабораторной диагностики врожденных и приобретенных тромбофилий при привычной потере беременности.

4. Предложенный метод скрининга отличается тем, что проводится до лабораторной диагностики тромбофилий на этапе планирования беременности и не требует материальных затрат. Показатель прироста выявления тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности составляет 160% ($p_{\chi^2} < 0,01$) при использовании данного метода.

Литература:

1. Акушерство: национальное руководство [Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014: 1200 с.
2. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра. 2008: 199 с.
3. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М.: МИА. 2007: 223 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. *Русский медицинский журнал*. 2006: 2-10.
5. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education Medical. 2014: 2994 p.
6. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5: 22-9.
7. Харкевич О.Н., Милов А.И. Роль наследственных и приобретенных тромбофилий в патогенезе самопроизвольного аборта и привычной потери беременности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015; 18 (1): 127-31.
8. Cleary-Goldman J., Bettles B., Robinson J.N., Schulkin J. *Thrombophilia and the obstetric*

patient. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 110 (3): 669-74.

9. Jivraj S., Makris M., Saravelos S., Li T.C. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol.* 2009; 116: 995-8.
10. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
11. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin № 138. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 122 (3): 706-17.
12. Lund M., Nielsen H.S., Hviid T.V. et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum Reprod.* 2010; 25 (12): 2978-84.
13. Norrie G., Farquharson R.G., Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol.* 2009; 144 (2): 241-4.
14. Машкова Т.Я. Тромбофилия и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 3: 17-21.
15. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Макацария А.Д., Андреева М.Д. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 1: 49-59.
16. Миров А.И., Голофаст О.Е., Харкевич О.Н. Сравнительная характеристика тромбофилических состояний у женщин

с однократными и рецидивирующими потерями беременности. *Журнал научных статей «Наука и образование в XXI веке».* 2017; 19 (6): 79-87.

17. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp I.S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *J Hirsh Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): 691-736.
18. Kharkevich O., Mirov A., Kovalenko M. Role of the hereditary and acquired thrombophilia in pregnancy loss pathogenesis, correction of complications. Abstract Book of The 12 World Congress of Perinatal Medicine. *Madrid.* November 3-6, 2015; 0-0090: 249.
19. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=239049> [Дата доступа: 24.08.2017].
21. Зубовская Е.Т., Светлицкая С.Г. Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования: практическое пособие. Минск: БГУФК. 2009: 287 с.
22. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания

состояния тромботической готовности. Барнаул: Изд-во АлтГУ. 2011: 138 с.

23. Харкевич О.Н., Курлович И.В., Бекасова Т.В. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями: инструкция по применению, утверждено МЗ РБ. РУП «Издательский центр БГУ». 2008: 17 с.
24. Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin № 132. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 120 (6): 1514-21.
25. Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *J Clin Lab Med.* 2010; 30 (3): 747-60.
26. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007; 1: 127-35.
27. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
28. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбоза. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007; 3: 3-14.
29. Путилова Н.В., Башмакова Н.В., Мазуров А.Д. Способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией. Патент РФ № 2429478 от 20.09.2011. Бюл. № 26: 6 с. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2429478> [Дата доступа: 24.08.2017].

References:

1. Obstetrics: national guideline [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. E.K. Ajlamazyana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoy)]. Moskva: GEOTAR-Media. 2014: 1200 s (in Russian).
2. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Butko T.M. Perinatal loss. Reserves of decline [Perinatal'nye poteri. Rezervy snizheniya]. Moskva: Litterra. 2008: 199 s (in Russian).
3. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. Loss of pregnancy [Poterya beremennosti]. Moskva: MIA. 2007: 223 s (in Russian).
4. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia in the pathogenesis of the main forms of obstetric pathology [Antifosfolipidnyj sindrom, geneticheskie trombofilii v patogeneze osnovnyh form akusherskoj patologii]. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2006: 2-10 (in Russian).
5. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education Medical. 2014: 2994 p.
6. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D. Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications [Trombofiliiya kak vazhnejshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina.* 2012; 5: 22-9 (in Russian).
7. Kharkevich O.N., Mirov A.I. The role of hereditary and acquired thrombophilia in the pathogenesis of spontaneous abortion and habitual loss of pregnancy [Rol' nasledstvennyh i priobretennyh trombofilij v pato-geneze samoproizvol'nogo aborta i privychnoj poteri beremennosti]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2015; 18 (1): 127-31 (in Russian).
8. Cleary-Goldman J., Bettles B., Robinson J.N., Schulkin J. Thrombophilia and the obstetric patient. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 110 (3): 669-74.
9. Jivraj S., Makris M., Saravelos S., Li T.C. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol.* 2009; 116: 995-8.
10. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
11. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin № 138. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 122 (3): 706-17.
12. Lund M., Nielsen H.S., Hviid T.V. et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum Reprod.* 2010; 25 (12): 2978-84.
13. Norrie G., Farquharson R.G., Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol.* 2009; 144 (2): 241-4.
14. Mashkova T.Ya. Thrombophilia and failure of IVF [Trombofiliiya i neudachi EKO]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2015; 3: 17-21 (in Russian).
15. Bitsadze V.O., Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Andreeva M.D. Auxiliary reproductive technologies and iatrogenic thrombotic complications [Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii i yatrogennye tromboticheskie oslozhneniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014; 1: 49-59 (in Russian).
16. Mirov A.I., Golofast O.E., Kharkevich O.N. Comparative characteristics of thrombotic conditions in women with single and recurrent pregnancy loss [Sravnitel'naya harakteristika trombofilicheskikh sostoyanij u zhenshchin s odnokratnymi i recidiviruyushchimi poteryami beremennosti]. *Zhurnal nauchnykh statej «Наука и образование в XXI веке».* 2017; 19 (6): 79-87 (in Russian).
17. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp I.S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *J Hirsh Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): 691-736.
18. Kharkevich O., Mirov A., Kovalenko M. Role of the hereditary and acquired thrombophilia in pregnancy loss pathogenesis, correction of complications. Abstract Book of The 12 World Congress of Perinatal Medicine. *Madrid.* November 3-6, 2015; 0-0090: 249.

19. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
20. Order of Health Ministry of RF from November 1, 2012, № 572n «On the Approval of the Procedure for the provision of medical assistance in "obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)"» (with amendments and additions [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij)"» (s izmeneniyami i dopolnениями)]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=239049> (in Russian) [Accessed: 24.08.2017].
21. Zubovskaya E.T., Svetlitskaya S.G. Hemostasis. Theoretical bases and methods of research: a practical guide [Sistema gemostaza. Teoreticheskie osnovy i metody issledovaniya: prakticheskoe posobie]. Minsk: BGUFK. 2009: 287 s (in Russian).
22. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. et al. Modern methods of recognition of the state of thrombotic readiness [Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti]. Barnaul: Izd-vo AltGU. 2011: 138 s (in Russian).
23. Kharkevich O.N., Kurlovich I.V., Bekasova T.V. Diagnosis and therapy of hemostasis disorders in women with complicated pregnancy and reproductive losses: instruction for use, approved by Health Ministry of Republic of Belarus [Diagnostika i terapiya narushenij gemostaza u zhenshchin s oslozhnennym techeniem beremennosti i reproduktivnymi poteryami: instrukciya po primeneniyu, utverzhdeno MZ RB]. RUP «Izdatel'skij centr BGU». 2008: 17 s (in Russian).
24. Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin № 132. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 120 (6): 1514-21.
25. Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *J Clin Lab Med.* 2010; 30 (3): 747-60.
26. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007; 1: 127-35.
27. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
28. Vasilyev S.A., Vinogradov V.L. Role of heredity in thrombosis development [Rol' nasledstvennosti v razvitii tromboza]. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2007; 3: 3-14 (in Russian).
29. Putilova N.V., Bashmakova N.V., Mazurov A.D. A method for predicting complications of pregnancy in patients with thrombophilia [Sposob prognoza oslozhnenij beremennosti u pacientok s trombofiliej]. *Patent RF* № 2429478 ot 20.09.2011. Byul. № 26: 6 c. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2429478> (in Russian) [Accessed: 24.08.2017].

Сведения об авторах:

Миров Александр Игоревич – главный врач ГБУ РО «ГКБ № 8». Адрес: ул. Каширина, 6, Рязань, Россия, 390000. E-mail: mail@rzn8gb.ru.

Харкевич Ольга Николаевна – д.м.н., профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии факультета ДПО дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Адрес: ул. Высоковольная, 9, Рязань, Россия, 390026. E-mail: Kharkevich.olga@mail.ru.

About the authors:

Mirov Alexander Igorevich – Chief Physician, RO CCH № 8. Address: ul. Kashirina, 6, Ryazan, Russia, 390000. E-mail: mail@rzn8gb.ru.

Kharkevich Olga Nikolaevna – MD, Professor, Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Additional Supplementary Professional Education, RyazSMU n.a. acad. I.P. Pavlov HM of RF. Address: ul. Vysokovol'naya, 9, Ryazan, Russia, 390026. E-mail: Kharkevich.olga@mail.ru.