

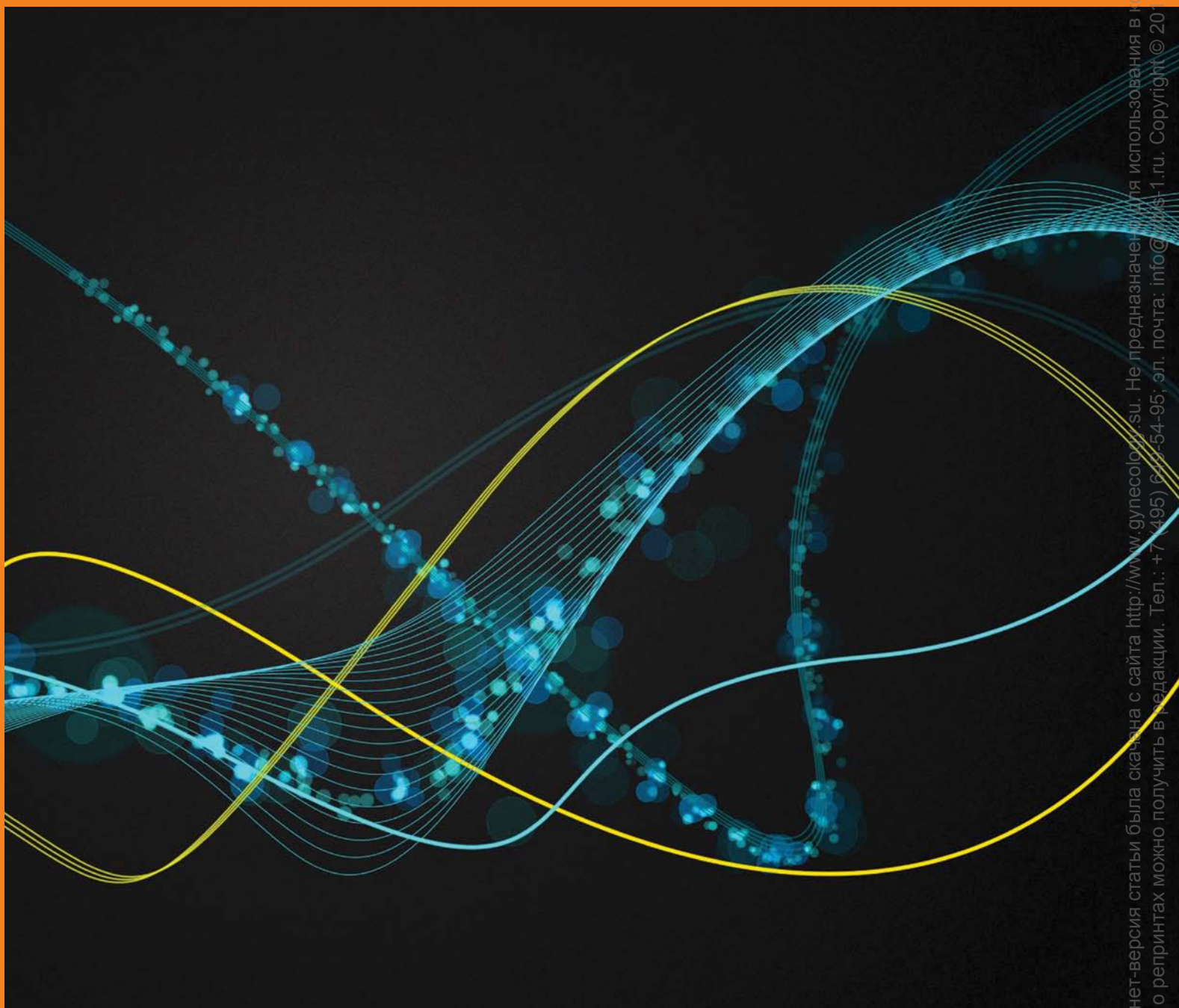
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2018 Vol. 12 No 4

www.gynecology.ru

Электронная версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначена для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@gyn.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Клинический случай тромбоза мезентериальных вен в I триместре беременности, наступившей у пациентки с антифосфолипидным синдромом после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона

Н.С. Стулёва¹, А.В. Воробьев¹, Э.А. Оруджова²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44

Для контактов: Надежда Сергеевна Стулёва, e-mail: stulevans@mail.ru

Резюме

Одной из причин неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и синдрома потери плода может быть сочетанная тромбофилия. Данный клинический случай показывает необходимость учета возможного наличия генетической и приобретенной тромбофилии у пациенток при подготовке к ЭКО. Важной проблемой акушерско-гинекологической практики являются так называемые тромбозы редких локализаций, такие как тромбоз церебральных, печеночных, селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Ключевую роль в патогенезе играет гиперкоагуляция, обусловленная наследственной или приобретенной тромбофилией, которая обнаруживается у 7 % пациентов. Важнейшей причиной тромбоза редких локализаций является антифосфолипидный синдром, который прослеживается у 15–30 % пациентов, а наследственные тромбофилии выявляются в 30 % случаев. Наибольший риск в возникновении тромбоза наблюдается при беременности, приеме оральных контрацептивов, процедуре ЭКО, воспалении.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, тромбофилия, антифосфолипидные антитела, неудачи имплантации, вспомогательные репродуктивные технологии, тромбоз

Статья поступила: 16.08.2018 г.; **в доработанном виде:** 12.10.2018 г.; **принята к печати:** 14.12.2018 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: Стулёва Н.С., Воробьев А.В., Оруджова Э.А. Клинический случай тромбоза мезентериальных вен в I триместре беременности, наступившей у пациентки с антифосфолипидным синдромом после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):72–78. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.072-078.

A case of mesenteric vein thrombosis developed in the first trimester of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with antiphospholipid syndrome

Nadezhda S. Stuleva¹, Alexander V. Vorobiev¹, Esmira A. Orudzhova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department;
Russia, 123423 Moscow, Salam Adilya St., 2/44

Corresponding author: Nadezhda S. Stuleva, e-mail: stulevans@mail.ru

Abstract

Combined thrombophilia is known as a probable cause of recurrent in vitro fertilization (IVF) failures. The present clinical case demonstrates the importance of considering the possibility of inherited or acquired thrombophilia in patients under the preparation for IVF. Thromboses of rare locations (hepatic vein, splenic vein, mesenteric vein, ovarian vein, retinal vein, cerebral vein, portal vein, axillary and subclavian vein) are life-threatening conditions. Most often thrombosis of atypical location develops in patients with inherited hemostatic defects, e.g. genetic thrombophilia. Such thromboses can also result from acquired abnormalities of hemostasis, which include antiphospholipid syndrome, pregnancy-associated hypercoagulability, IVF, oral contraception, or ovarian hyper-stimulation within IVF procedures.

Key words: in vitro fertilization, thrombophilia, antiphospholipid antibodies, IVF implantation failure, assisted reproductive technologies, thrombosis

Received: 16.08.2018; **in the revised form:** 12.10.2018; **accepted:** 14.12.2018.

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: Stuleva N.S., Vorobiev A.V., Orudzhova E.A. A case of mesenteric vein thrombosis developed in the first trimester of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with antiphospholipid syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):72–78 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.072-078.

Введение / Introduction

Различные состояния, связанные с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), могут быть причинами нарушений функции системы гемостаза, которые в свою очередь ведут к повышению риска тромботических осложнений. В отличие от тромботических осложнений, развивающихся при беременности (тромбозы нижних конечностей), для пациенток после программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) характерны тромбозы глубоких вен верхних конечностей [1]. Как правило, эти осложнения возникают после стихания симптомов гиперстимуляции яичников. Вследствие введения высоких доз гормональных препаратов повышается уровень эстрадиола в абдоминальной жидкости и, соответственно, в дренажной системе лимфатических сосудов, связанных с грудным лимфатическим протоком. В этих условиях активация механизмов свертывания в рамках наступившей беременности дополнительно усиливает

приобретенный и генетически обусловленный тромботический риск [2].

В отношении предупреждения формирования тромба эффективно применение любого противотромботического препарата. Однако уже после формирования тромба в крупном сосуде назначение гепарина не устраняет риск фрагментации тромба и тромбоэмболии. В существующих клинических рекомендациях от 2014 г. этому вопросу не уделено внимание [3]. Такие нарушения, особенно у женщин без предшествующего тромботического анамнеза, не рассматриваются как состояния повышенного тромботического риска, которые могут усугубляться из-за нарушения гестационной адаптации системы гемостаза [4, 5]. В процессе ведения беременности у женщин после ВРТ важно обращать внимание на необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений и лечения нарушений микроциркуляции жизненно важных органов и плаценты. Это позволяет

рассматривать противотромботическую терапию во время беременности как обязательное условие предупреждения внутриутробной задержки развития плода (ВЗРП), плацентарной недостаточности, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [6, 7].

Объем исследований и лекарственной терапии должен соответствовать задачам предупреждения прерывания беременности, преждевременных родов, рождения маловесных и экстремально маловесных детей. Важным вопросом традиционно является определение сроков начала лечения микроциркуляторных нарушений. Наиболее эффективна профилактика нарушений микроциркуляции путем предотвращения формирования тромбоцитарно-фибриновых тромбов в системе микроциркуляции с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [8]. Однако начало лечебного применения НМГ или нефракционированного гепарина (НФГ) даже сразу после обнаружения активации свертывания крови по эффективности и безопасности не соответствует задачам ведения беременности. Кроме того, в процессе лечебного применения гепарина состояние может усугубиться при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении [9], отслойки хориона и других осложнений, исключая (хоть и временно) применение гепарина. Применение НМГ наиболее безопасно даже при высоком риске геморрагий (отслойка хориона, низкое расположение хориона и др.). Эффективность НМГ оказалась достаточной, в том числе при длительном применении у беременных (более 4 нед) [10]. Эффективность при длительном применении НМГ во многом реализуется за счет независимого действия антитромбина III (АТ-III) и подавлена FVIII. В расчетных дозах (профилактическая и лечебная) НМГ не вызывают гипокоагуляции и риска геморрагий.

Разные варианты гепаринорезистентности (даже кратковременной) могут быть обусловлены самим характером течения беременности, гистологическими полиморфизмами и нарушениями гестационной адаптации системы гемостаза [11].

Нарушения гестационной адаптации системы гемостаза могут быть обусловлены:

- активацией свертывания крови, связанной с применением ВРТ;
- возможным наличием генетических полиморфизмов, определяющих специфику и характер активации системы гемостаза;
- манифестацией и присоединением факторов приобретенного тромботического риска – антифосфолипидного синдрома (АФС), циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА) или антифосфолипидных антител (АФА), резистентности активированного протеина С, снижения активности АТ-III, усилением активности FVIII, резистентности FV к активированному протеину С и т. д. [12, 13].

В клинической практике с целью обнаружения нарушений ранней гестационной адаптации системы гемостаза (тотальной гиперактивации или фрагментационной гиперактивации за счет плазменного или тромбоцитарного звена системы гемостаза) может быть осуществлено определение тромбинемии, уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), активности фибринообразования (Д-димер) и тромбоцитопатических проявлений [14, 15]. Таким образом, гемостатический контроль во время беременности у женщин, перенесших ВРТ, а также синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) и т. д., нельзя считать излишним мероприятием.

Клинический случай / Clinical case

Пациентка Н. обратилась на сроке 13–14 нед беременности после ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) в ООО «Медицинский женский центр» в связи с окклюзивным тромбозом верхней брыжеечной вены, возникший на сроке 8–9 нед. Пациентке была выполнена диагностическая лапароскопия, при которой были выявлены признаки некроза участка тонкой кишки. Выполнена экстренная операция: Резекция участка тонкой кишки. Энтеро-энтеростомия. Дренаж брюшной полости. Гистологическое заключение: венозный тромбоз сосудов тонкой кишки с воспалением стенок вены. Пациентка решила сохранить беременность. Ей был назначен НМГ (эноксапарин натрия в дозе 6000 МЕ анти-Ха 2 раза в сутки). Для дальнейшего обследования пациентка была направлена к нам.

У пациентки были обнаружены полиморфизмы генов системы гемостаза; мутации FV Лейден и FII протромбина не обнаружены. Выявлена патология эндогенного фибринолиза: гомозиготная форма ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и фибриногена, также обнаружена предрасположенность к усилению агрегации тромбоцитов (гомозиготная форма полиморфизма гликопротеинов Gr-Ia, Gr-IIIa). Также были найдены гетерозиготные варианты полиморфизма провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1β, CD46). Было обнаружено повышение уровня антител к аннексину V – 36,0 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл), уровень других антифосфолипидных антител был в пределах референсных значений. Концентрация гомоцистеина была повышена до 15 мкмоль/л (норма для беременности < 7 мкмоль/л). Содержание ADAMTS-13 составило 0,88 мкг/мл (норма – 0,60–1,60 мкг/мл), ингибитора ADAMTS-13 – 25,54 Ед/мл (норма < 12 Ед/мл).

При исследовании функции системы гемостаза была выявлена высокая активность тромбоцитов: при стимуляции АДФ – 89 %, ристомиином – 90 % (норма от 30 до 50 %); РФМК – резко положительные, уровни Д-димера на фоне применения НМГ (эноксапарин натрия в дозе 6000 МЕ 2 раза в сутки, подкожно) – в пределах нормы; ВА – отрицательный; АТ-III, протеины С и S – в пределах референсных значений.

Был поставлен диагноз: Беременность 13–14 нед после ЭКО и ПЭ. Состояние после окклюзивного тром-

боза верхней брыжеечной вены. Антифосфолипидный синдром. Полиморфизмы генов системы гемостаза. Синдром потери плода в анамнезе. Гипергомоцистеинемия. Миома матки.

Соматический анамнез: аутоиммунный тиреоидит.

Семейный тромботический анамнез: у деда – инсульт в возрасте 55 лет, у бабушки – сахарный диабет 2-го типа.

Гинекологический анамнез: менструальная функция – в течение жизни нарушений менструального цикла не было; менструация по 3–4 дня через 28 дней.

Гинекологические заболевания: миома матки с 2009 г. В 2009 г. – гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание по поводу полипа эндометрия (гистологическое заключение – железистый полип эндометрия).

Первая беременность в 2011 г. после ЭКО и ПЭ (мужской фактор) – неразвивающаяся беременность в сроке 7 нед.

Вторая беременность в 2012 г. после ЭКО и ПЭ – неразвивающаяся беременность в сроке 6 нед.

Третья беременность в 2013 г. после ЭКО и ПЭ – неразвивающаяся беременность в сроке 6 нед.

Четвертая беременность, настоящая наступила после ЭКО и ПЭ.

Беременность наступила после 4-й попытки, а также данная попытка сопровождалась СГЯ I–II степени.

На сроке 8–9 нед – стационарное лечение по поводу окклюзивного тромбоза верхней брыжеечной вены.

В течение всей беременности каждые 2 нед пациентка сдавала анализы на выявления антител к аннексину V и ADAMTS-13. Постоянно велся контроль за состоянием фетоплацентарной системы: каждые 2 нед – УЗИ, а с 21 недели – УЗИ с доплерометрией; с 32 нед беременности – каждые 5 дней контроль состояния плода методом кардиотокографии.

На сроке 25 нед беременности было обнаружено повышение уровня антител к аннексину V до 75 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл), а также ингибитора ADAMTS-13 до 38,1 Ед/мл (норма < 12 Ед/мл). По УЗИ и доплерометрии было выявлено резкое утолщение плаценты, кальцинаты, расширение межворсинчатого пространства с медленным током крови. Для предупреждения развития осложнений было принято решение увеличить дозу эноксапарина натрия до 8000 МЕ 2 раза в сутки подкожно под контролем анти-Ха активности. А также пациентке было сделано 3 инфузии внутривенно капельно человеческим иммуноглобулином в дозе 50 мл через день.

На сроке 36–37 нед беременности пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения. Родился живой мальчик массой тела 2330 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Через 8 ч после оперативного вмешательства был назначен эноксапарин натрия в дозе 8000 МЕ 1 раз в сутки в течение 3 мес с дальнейшей рекомендацией перехода на ривароксабан (Ксарелто) 20 мг 1 раз в сутки.

Обсуждение / Discussion

У женщины с синдромом потери плода в рамках программы ЭКО перед предстоящим очередным протоколом не была выявлена причина репродуктивных потерь. В целом, наиболее часто развитие тромбоза может быть связано с СГЯ. В нашем случае репродуктолог продолжила протокол, несмотря на возникшие осложнения, и пациентке в этом же протоколе был проведен перенос 2 эмбрионов.

СГЯ относится к факторам риска развития тромбозомболических осложнений, которые приводят к угрозе жизни. Патогенез СГЯ недостаточно известен. Риск развития СГЯ во многом зависит от того, какую программу стимуляции в цикле ЭКО выбрал репродуктолог. Одно из звеньев патогенеза СГЯ связано с резким увеличением уровня эстрадиола в плазме крови (более 2500 пг/мл) и появлением множества фолликулов среднего размера, обнаруживаемых при УЗИ. Также при наступлении беременности после программы ЭКО происходит экспрессия эндогенного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), что в свою очередь увеличивает риск развития СГЯ.

Развитие СГЯ у пациенток, кроме необходимости проводить профилактику венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), также является показанием как для исследования на предмет наличия АФС, так и тромботических полиморфизмов.

Женщины, перенесшие СГЯ при ВРТ в сочетании с патологической активацией системы гемостаза по типу хронической или подострой форм ДВС-синдрома, имеют риск рецидивов внутрисосудистого тромбоза образования пропорционально степени активации тромбообразования и сопутствующих врожденных (генетических) и приобретенных факторов тромботического риска, осложняющих течение беременности и способствующих плацентарной недостаточности.

Контролируемая противотромботическая профилактика и лечение нарушений свертывания крови у беременных, перенесших СГЯ, позволяет предупредить несоответствующую гестационному сроку гиперактивность гемостаза и активацию свертывания крови. Профилактика тромботического риска предупреждает микротромботические нарушения, лежащие в основе отслойки хориона, плацентарной недостаточности, ВЗРП и ПОНРП, а также ВТЭО (при беременности и в послеродовом периоде, что позволяет пролонгировать беременность до оптимальных сроков родоразрешения).

PAI-1 (у пациентки обнаружена гомозиготная форма мутации PAI-1 и фибриногена) проявляет основную патофизиологическую роль в блокаде таких активаторов фибринолиза, как тканевой и урокиназный активаторы плазминогена и других менее значимых блокаторов. В результате действия PAI-1 могут накапливаться фибриновые депозиты, образовавшиеся внутри сосудов и в не сосудистом локусе [16]. Механизмы формирования фибрина могут быть самыми разными. Если исключить патологическое свертыва-

ние крови и образование фибрина в сосудах, то и блокировать лизис фибрина не имеет смысла, его просто там нет.

Именно предотвращение образования фибриновых депозитов в сосудах и в не сосудистом пространстве позволяет избежать блокады фибринолиза, в результате чего могут откладываться чрезмерные массы фибрина. Развивается так называемая десинхронизация процессов лизиса и фрагментации фибриновых депозитов. Полиморфизм PAI-1 (4G/4G и 4G/5G) обычно проявляется накоплением PAI и высоким блокирующим фибринолитическим потенциалом. Таким образом, для реализации микро- и макротромботических осложнений необходимо иметь хотя бы один из основных триггерных механизмов: циркуляция АФА, генетически обусловленные нарушения (дефицит АТ-III, мутации фактора V Leiden, протромбина), а также ряд полиморфизмов (MTHFR, MTRR, MTR, GP1a, GP1b и др.) [17, 18].

Гипергомоцистеинемия, обусловленная полиморфизмом таких генов, как MTHFR (C677T), MTRR и MTR, приводит к повреждению эндотелия, торможению активации протеина С и блокированию связывания тканевого плазминогена клетками эндотелия [19]. Также при высокой концентрации гомоцистеина происходит усиление агрегации тромбоцитов из-за снижения синтеза релаксирующего фактора и оксида азота эндотелием и индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток.

Наследственные (крайне редки) и приобретенные формы повреждения металлопротеазы ADAMTS-13 сочетаются с появлением в крови мультимеров фактора Виллебранда и активацией свертывания крови по типу микроангиопатического нарушения микроциркуляции. Приобретенные формы нарушений обусловлены повышением концентрации ингибитора ADAMTS-13. Измененный эндотелий сосудов, кроме усиления роли фактора VIII и фактора Виллебранда, оказывает потенцирующие действие на систему гемостаза. Активирующие действие оказывают тромбоциты, контактирующие с измененным эндотелием сосудов, что в итоге приводит к патологическому свертыванию [20], в результате чего активируются процессы свертывания, повреждения сосудистой стенки с микроангиопатией и тромбоцитопатией потребления.

Диагноз АФС ставится при наличии сосудистого тромбоза и таких патологий беременности, как: 1) 3 необъяснимых последовательных спонтанных выкидыша до 10-й недели беременности независимо от материнских анатомических или гормональных особенностей, а также отцовских и материнских хромосомных причин; 2) по крайней мере, одна гибель морфологически нормального плода на сроке до 10-й недели беременности; 3) или, по крайней мере, одни преждевременные роды до 34 нед беременности морфологически нормального новорожденного из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии, или диагностированных признаков плацентарной недостаточности [21].

У нашей пациентки в анамнезе 3 неразвивающиеся беременности, а также циркуляция в высоких титрах антител к анексину V, но никто ей не поставил такого диагноза и не обследовал. Предполагается, что клинически АФС является результатом АФА-опосредованной активации ключевых сосудистых и плацентарных клеток [2], а также тромбоцитов, моноцитов, эндотелиальных клеток, макрофагов и клеток трофобласта. Циркулирующие АФА оказывают влияние на процесс имплантации и раннее эмбриональное развитие. К 21-му дню после овуляции устанавливается маточно-плацентарный кровоток, и происходит васкуляризация ворсин трофобласта, в результате чего происходит активный контакт с плазмой матери, и как результат, с циркулирующими АФА.

В исследовании B. De Laat и соавт., посвященном роли аннексина V, была продемонстрирована корреляция между АФА, которые распознавали домен I β_2 -GP1, и снижением антикоагулянтной активности аннексина V [22]. Кроме того, было доказано, что антитела к β_2 -GP1 домен 1 в тандеме с β_2 -GP1 нарушают двухмерную кристаллическую защиту антикоагулянта аннексина V на анионных фосфолипидах, открытых на поверхности трофобластических клеток [23].

Заключение / Conclusion

В заключение надо отметить, что при планировании ЭКО следует учитывать тромботический риск, связанный с самой процедурой (применение высоких доз гормональных средств).

Персонализированный подход для вступающих в программу ЭКО должен включать исследование анамнеза пациентки и оценку риска тромботических осложнений: тромботические эпизоды в анамнезе, соматическая патология, связанная с активацией гемостаза, отягощенный акушерский анамнез (повторные потери плода и т. п.), что позволяет планировать профилактические мероприятия для безопасного проведения ВТР.

При наличии факторов риска следует начинать минимум за 1 мес до запланированной стимуляции овуляции профилактические мероприятия, включающие применение НМГ, омега-3, малых доз аспирина, препаратов фолиевой кислоты и магния.

Наша схема профилактики тромботических осложнений позволяет реактивировать протромботические свойства эндотелия сосудов и стабилизировать активность тромбоцитов.

Прогностически наиболее неблагоприятны с точки зрения тяжелых осложнений беременности (включая венозные и артериальные тромбозы) и перинатальных исходов гомозиготные мутации факторов V Leiden, протромбина G20210A, мультигенные формы тромбофилии, АФС и сочетанные формы тромбофилии (генетическая тромбофилия + АФС), гипергомоцистеинемия средней и тяжелой степени и/или ее сочетание с АФС и генетической тромбофилией.

Следует отвести особое место изучению параметров системы гемостаза, включая молекулярные

маркеры тромбофилии, обнаружение наследственных и приобретенных форм тромботического риска. Анализ анамнестических данных позволяет объяснить необходимость дополнительного исследования генетических тромботических мутаций, циркуляции АФА, антител к ADAMTS-13 и определиться с выбором тактики профилактики ВТЭО до начала программы ЭКО.

Литература:

- Martinelli I., De Stefano V. Rare thrombosis of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: a narrative review. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1136–44.
- Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;12(17):45–50.
- Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенка, В.О. Бицадзе. М.: ММА, 2015. 920 с.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина.* 2012;(5):22–9.
- Kovac M., Mitic G., Micovic Z. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):233–8.
- Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. и др. Тромбофилия и тромбозмобилические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):89–96.
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011;118(10):2670–8.
- Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates.* 2011. 56–60.
- Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod. Update.* 2008;14(6):623–45.
- Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозмобилических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(4):27–35.
- Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1996;75(4):536–41.
- Стулёва Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(3):6–10.
- Селхаджиева М.С., Абрамян Г.Р., Стулёва Н.С. Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с синдромом
- потери плода. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(4):84.
- Макацария Н.А., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидные антитела у пациенток с ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(4):93.
- Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):97–118.
- Hoayek J.G., Moussa H.N., Rehman H.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3950–5.
- Ruffatti A., Salvan E., Del Ross T. et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost.* 2014;112(4):727–35.
- Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Стулёва Н.С. Приобретенная форма недостаточности ADAMTS-13 как причина тромботической микроангиопатии у беременной с повторными нарушениями мозгового кровообращения, венозным тромбозмобилизмом, преэклампсией и синдромом потери плода. *Акушерство и гинекология.* 2017;(5):138–42.
- Хизроева Д.Х., Михайлиди И.А., Стулёва Н.С. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина.* 2014;7(76):52–7.
- Zimmerman M.A., Cameron A.M., Ghobrial R.M. Budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis.* 2006;10(2):259–73.
- Макацария А.Д., Акиншина С.В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):97–111.
- De Laat B., Wu X.X., van Lummel M. et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood.* 2007;109(4):1490–4.
- Quinn A.S., Wu X.X., Rand J.H., Taatjes D.J. Insights into the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome provided by atomic force microscopy. *Micron.* 2012;43(8):851–62.

References:

- Martinelli I., De Stefano V. Rare thrombosis of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: a narrative review. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1136–44.
- Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;12(17):45–50.
- High-risk pregnancy. [Beremennost' vysokogo riska. Pod red. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenaka, V.O. Biczadze]. Moskva: MIA, 2015. 920 p (in Russ.).
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofiliya kak vazhneyshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina.* 2012;(5):22–9 (in Russ.).
- Kovac M., Mitic G., Micovic Z. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):233–8.
- Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Makatsariya A.D. et al. Thrombophilia and thromboembolic complications associated with assisted reproductive technologies. [Trombofiliya i tromboembolicheskie oslozhneniya, svyazannye s ispol'zovaniem vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2014;8(2):89–96 (in Russ.).
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011;118(10):2670–8.
- Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates.* 2011. 56–60.
- Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod. Update.* 2008;14(6):623–45.
- Makatsaria A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinical picture, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika,

Клинический случай тромбоза мезентериальных вен в I триместре беременности, наступившей у пациентки с антифосфолипидным синдромом после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона

- diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):27–35 (in Russ.).
11. Arnout J. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1996;75(4):536–41.
 12. Stuleva N.S., Khizroeva D.Kh., Mashkova T.Ya., Abramyan G.R. Circulation of antiphospholipid antibodies and IVF failure. [Cirkulyaciya antifosfolipidnyh antitel i neudachi EKO]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015;9(3):6–10 (in Russ.).
 13. Selkhadzhieva M.S., Abramyan G.R., Stuleva N.S. Spectrum of antiphospholipid antibodies in patients with fetal loss syndrome. [Spektr antifosfolipidnyh antitel u pacientok s sindromom poteri ploda]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):84 (in Russ.).
 14. Makatsaria N.A., Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O. et al. Antiphospholipid antibodies in patients with IVF. [Antifosfolipidnye antitela u pacientok s EKO]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):93 (in Russ.).
 15. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):97–118.
 16. Hoayek J.G., Moussa H.N., Rehman H.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3950–5.
 17. Ruffatti A., Salvan E., Del Ross T. et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):727–35.
 18. Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S. Acquired form of ADAMTS-13 deficiency as a cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with repeated disturbances of cerebral circulation, venous thromboembolism, preeclampsia, and fetal loss syndrome. [Priobretennaya forma nedostatochnosti ADAMTS-13 kak prichina tromboticheskoy mikroangiopatii u beremennoj s povtornymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya, venoznym tromboembolizmom, preeklampsiej i sindromom poteri ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(5):138–42 (in Russ.).
 19. Khizroeva D.Kh., Mikhaylidi I.A., Stuleva N.S. The value of protein C determination in obstetric practice. [Znachenie opredeleniya proteina S v akusherskoj praktike]. *Prakticheskaya medicina*. 2014;7(76):52–7 (in Russ.).
 20. Zimmerman M.A., Cameron A.M., Ghobrial R.M. Budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis*. 2006;10(2):259–73.
 21. Makatsariya A.D., Akinshina S.V. Thrombosis of rare localization and thrombophilia. [Trombozy redkoj lokalizacii i trombofiliiya]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(2):97–111 (in Russ.).
 22. De Laat B., Wu X.X., van Lummel M. et al. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood*. 2007;109(4):1490–4.
 23. Quinn A.S., Wu X.X., Rand J.H., Taatjes D.J. Insights into the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome provided by atomic force microscopy. *Micron*. 2012;43(8):851–62.

Сведения об авторах:

Стулёва Надежда Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: stulevans@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-9357>. Researcher ID: F-8694-2017.

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Оруджова Эсмירה Афлатуновна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, зав. центром амбулаторной медицинской помощи ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». E-mail: orudzhova.esmira@mail.ru.

About the authors:

Nadezhda S. Stuleva – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: stulevans@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-9357>. Researcher ID: F-8694-2017.

Alexander V. Vorobiev – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Esmira A. Orudzhova – PhD, Obstetrician-gynecologist, Head of Center for Ambulatory Medical Care, CCH № 67 n.a. L.A. Vorokhobov. E-mail: orudzhova.esmira@mail.ru.