

*На правах рукописи*

**Мухтарова Мадина Мухтаровна**

**ОСОБЕННОСТИ GESTАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН С  
ГЕНЕТИЧЕСКИМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИИ И  
ОЖИРЕНИЕМ**

**3.1.4. – акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Уфа – 2026**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Абусуева Зухра Абусуевна**

**Официальные оппоненты:**

**Хизроева Джамиля Хизриевна** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Озолия Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Валеев Марат Мазгарович**

**Актуальность темы.** Тромбофилия (ТФ) – это наследственные или приобретенные состояния организма, характеризующиеся нарушением системы свертывания крови, при котором увеличивается риск развития тромбоза при воздействии дополнительных факторов риска (Долгушина В.Ф., 2011; Озолина Л.А., 2011; Хизроева Д.Х., 2023).

Открытие в конце XX века целого ряда ранее неизвестных генетических дефектов системы гемостаза, таких как мутации генов фактора V Лейдена, протромбина; полиморфизмы генов ингибитора плазминогена (PAI -1), FVII, ферментов фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTR), тромбоцитарных рецепторов, позволило значительно расширить представления о патогенезе множества заболеваний и сформировать основные причины первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных) тромбофилий. От 7 до 15% населения планеты являются носителями генетических форм тромбофилии, которые клинически не манифестируют до наступления определенных условий (А.П. Мельников, 2021).

Тромбофилия, по существу, не является болезнью, но представляет собой состояние, обусловленное комбинацией факторов риска, ведущих к развитию тромбоза. Она может быть унаследована, связана с различными заболеваниями (рак, аутоиммунные заболевания), приемом некоторых лекарственных препаратов (оральные контрацептивы (ОК), стимуляторы эритропоэза, химиотерапевтические препараты), или состоянием здоровья (беременность, послеродовой период). Однако, не у всех людей с тромбофилией развиваются тромбозы, чаще отмечается бессимптомное течение носительства, однако, повышенная подверженность к риску тромбообразования сохраняется. Теми или иными формами тромбофилии страдает около 40% взрослого населения (А.Б. Добровольский, 2015). Ожирение и тромбофилия связаны между собой из-за хронического воспаления и повышенной склонности к тромбообразованию у людей с избыточным весом. Жировые клетки выделяют множество гормонов и цитокинов, влияющих на сосуды, клетки крови и систему свертывания. Избыток этих веществ усиливает процессы тромбообразования. Женщинам с наследственной предрасположенностью к тромбозам или имеющим в анамнезе тяжелые осложнения беременности необходимо пройти обследование на тромбофилию (А.Д. Макацария, 2014).

Еще одним фактором, отягощающим течение беременности, родов, является избыточная масса тела. Под термином «ожирение» понимают избыточное накопление в организме жировой ткани, приводящее к увеличению массы тела. По данным ВОЗ, ожирение – одно из самых социально значимых хронических заболеваний, принявшее масштабы эпидемии. Актуальность данной проблемы заключается в том, что ожирение с каждым годом во всем мире неуклонно прогрессирует, все чаще диагностируется у женщин репродуктивного возраста и составляет около 30% в России по данным 2017 года (Е.М. Шифман, 2020). Ожирение значительно повышает риск развития осложнений беременности и родов, среди беременных с ожирением доля различных осложнений гестации, в том числе выкидыши, венозные тромботические осложнения (ВТЭО), преэклампсия (ПЭ), кровотечения, составляет от 45 до 85%. Несмотря на улучшение методов ведения беременности и родов, количество беременных с ожирением в развитых странах достигает 40% и продолжает расти, что делает эту проблему особенно актуальной (Carlson, 2015). Жировая ткань – это диффузная эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (свободные жирные кислоты,

лептин, резистин, ангиотензин II, цитокины, ИЛ-6, ФНО-а, PAI-1), тем самым способствуя развитию различных метаболических и циркуляторных расстройств. Метаболические нарушения проявляются изменениями структуры клеточных мембран с повышением активности ПОЛ, снижением белково-образовательной и дезинтоксикационной функции, повышение холестерина, липопротеидов, снижением чувствительности к инсулину, прогестерону. Ожирение характеризуется повышенной свертываемостью крови (из-за увеличения фибриногена и фактора VII), снижением активности растворения тромбов и повышением уровня тромбоцитов. Сочетание повышенной свертываемости, генетически обусловленного снижения фибринолиза, гиперактивности тромбоцитов, снижения их чувствительности к антиагрегантам, и оксидативного стресса у беременных с ожирением нарушает имплантацию, внедрение трофобласта и формирование плаценты. Это увеличивает риск выкидышей, задержки роста плода, преждевременной отслойки плаценты, переносенной беременности, преэклампсии, эклампсии и других осложнений (К.В. Лобастов, 2019; А.Д. Макацария, 2017). Несмотря на существенное количество работ, посвященных изучению факторов риска и механизмов развития тромбоэмболических осложнений у женщин с ожирением, проблема выявления причин и способов коррекции нарушений окончательно не разрешена и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем ежегодно увеличивающееся число женщин репродуктивного возраста с ожирением ставит новые задачи по усовершенствованию методов прегравидарной подготовки и проведению эффективной профилактики тромботических осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде. **Цель работы:** Целью исследования является выявление клиничко-лабораторных особенностей течения беременности и факторов риска развития акушерских осложнений у женщин с ожирением, генетическими и приобретёнными формами тромбофилии для обоснования подходов к прогнозированию неблагоприятных исходов гестации.

#### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать клиничко-anamнестические особенности и структуру акушерских осложнений у беременных женщин с ожирением, тромбофилией и их сочетанием.
2. Оценить частоту выявления полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией, у беременных женщин различных этнических групп Республики Дагестан.
3. Оценить особенности цитокинового профиля (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 бета, интерлейкин-6) и уровня лептина у беременных женщин с ожирением, тромбофилией и их сочетанием в сравнении с физиологической беременностью.
4. Разработать прогностическую шкалу оценки риска развития акушерских осложнений у беременных женщин с тромбофилией и ожирением на основе совокупности клиничко-anamнестических и лабораторных факторов.

**Научная новизна.** Впервые изучена распространенность генетических и приобретенных форм тромбофилии у беременных Республики Дагестан с ожирением, а также распространенность генетических форм тромбофилии у беременных различных этнических групп. Впервые определен уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6), лептина у беременных с сочетанием ожирения и тромбофилии в сравнении с физиологически протекающей беременностью. Впервые был оценен уровень лептина не изолированно, а

вместе с тромбофилией, на фоне беременности, в сопоставлении с цитокиновым профилем. Доказано, что наличие тромбофилии не сопровождалось дополнительным увеличением концентрации лептина у пациенток с ожирением. Разработана прогностическая шкала оценки риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением.

Новизна предлагаемого решения подтверждена патентом на изобретение RU № 2 751 415 «Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии», авторы: Мухтарова М.М., Абусуева З.А., дата подачи заявки: 09.11.2020, опубликовано: 13.07.2021, Бюл. № 20.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На основании полученных результатов исследований разработаны критерии прогноза развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ожирением и тромбофилией в анамнезе.

В результате выполнения работы предложена шкала оценки риска осложнений беременности и практический алгоритм ведения беременных женщин с повышенной массой тела при наличии приобретенной и генетической формы тромбофилий.

Полученные результаты могут быть применены в акушерско-гинекологической практике:

1. Практическое здравоохранение: результаты исследования будут использованы в акушерско-гинекологических отделениях, стационарах и перинатальных центрах.
2. Медицинская наука: научные статьи – в центральной периодической печати, в материалах конференций, в местных сборниках научных работ.
3. Учебная практика: использование учебно-методических рекомендаций, пособий и монографий для студентов, врачей-ординаторов.

Результаты диссертационной работы могут использоваться в учебных процессах: направление подготовки (специальности) – 31.05.01 Лечебное дело, дисциплина «Акушерство и гинекология»; направления подготовки (специальности) – 3.1.19 Эндокринология, 3.1.28 Гематология.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 печатных работ, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК, 1 патент изобретение «Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии» № 2 751 415.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Наследственные тромбофилии и АФС в сочетании с ожирением являются значимым фактором риска репродуктивных потерь, гестационных осложнений, повышения перинатальной смертности и инвалидизации.

2. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАІ -1) встречается наиболее часто среди обследованных представительниц всех этнических групп Дагестана, при этом мутация в гене фактора свертывания F5 Leiden-F5 (1691 G>A) чаще встречается среди представительниц даргинской национальности.

3. У женщин с ожирением и тромбофилией отмечено увеличение содержания уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1В, ИЛ-6), лептина по сравнению с контрольной группой с физиологически протекающей беременностью, что свидетельствует о

вовлеченности воспалительного компонента в клиничко-патофизиологические особенности течения беременности у данной категории пациенток.

4. Наиболее значимыми факторами риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией на фоне ожирения являются ВТЭО вне беременности в анамнезе, одновременное наличие трех и более полиморфизмов генов-предикторов тромбофилии, наличие трех и более выкидышей в анамнезе. На основании выявленных факторов риска разработана прогностическая шкала оценки риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 134 страницах печатного текста, содержит 20 таблиц и 17 рисунков. Библиографический указатель включает 204 источника литературы, из них 53 отечественных и 151 иностранных авторов.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

252 женщины после генетического обследования на тромбофилии были разделены на четыре группы:

1 группа – 70 беременных женщин с ожирением и генетическими и/или приобретёнными формами тромбофилии (включая антифосфолипидный синдром);

2 группа – 74 беременных женщины с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) без выявленных генетических и приобретённых форм тромбофилии;

3 группа - 68 беременных женщин с генетическими и/или приобретёнными формами тромбофилии (включая антифосфолипидный синдром) при нормальном индексе массы тела;

4 контрольная группа – 40 здоровых беременных женщин с физиологически протекающей беременностью.

Все пациентки были обследованы на наличие генетических и приобретённых форм тромбофилии. В группы с изолированным ожирением и в контрольную группу включались только женщины без выявленных тромбофилий.

Возраст исследуемых женщин варьировался от 25 до 42 лет.

Обследование здоровых беременных женщин и беременных, находящихся на стационарном лечении, проводили на базе ГБУ МРД «Родильный дом № 2 им. Каримова» г. Махачкалы (Республика Дагестан), в отделении консервативной гинекологии и отделении патологии беременных.

Критерии включения больных в исследование:

Группа 1:

1. Добровольное информированное согласие больного на исследования.
2. Беременные с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и генетическими и/или приобретёнными формами тромбофилии (включая антифосфолипидный синдром).

Группа 2:

1. Добровольное информированное согласие больного на исследования.
2. Беременные с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) без выявленных генетических и приобретённых форм тромбофилии.

Группа 3:

1. Добровольное информированное согласие больного на исследования.
2. Беременные с генетическими и/или приобретенными формами тромбофилии (АФС) при нормальном индексе массы тела.

Группа 4:

1. Добровольное информированное согласие больного на исследования.
2. Беременные с физиологически протекающей беременностью.

Критерии тромбофилии:

Наследственная тромбофилия - наличие хотя бы одной из перечисленных мутаций генов системы гемостаза: гомозиготная или гетерозиготная мутация гена протромбина (FII) G20210A, гомозиготная или гетерозиготная мутация гена фактора V (FV) G1691A (мутация Лейдена), сочетанные мутации (сочетание гетерозиготных форм FV Leiden и FII G20210A), дефицит антитромбина-III <60%, протеина С <50% и протеина S <33%.

Антифосфолипидный синдром (АФС, приобретенная тромбофилия)– двукратное с интервалом 12 недель повышение выше референсных значений уровня критериальных антифосфолипидных антител (АФА): волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или антител класса IgM/IgG к кардиолипину (КЛ), и/или антител класса IgM/IgG к  $\beta$ 2- гликопротеину 1 ( $\beta$ 2-ГП1).

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Отказ больного от добровольного информированного согласия на участие в исследовании.
2. Наличие у больных ВИЧ-инфекции, сифилиса, вирусных гепатитов, туберкулеза в анамнезе.
3. Пациентки с тяжелой экстрагенитальной патологией (хронические заболевания в стадии декомпенсации), которая могла бы повлиять на результаты исследований.

На 2 этапе пациентки с тромбофилией, ожирением и осложнениями беременности и родов были объединены в группу 1А, пациентки с тромбофилией и ожирением, у которых не было отмечено осложнений текущей беременности, были объединены в группу 2А. Был произведен анализ вероятных факторов риска осложнений беременности с целью создания способа прогнозирования степени риска развития осложнений беременности и родов у женщин с тромбофилией.

Протокол проведенной научно-исследовательской работы одобрен региональным этическим комитетом ФГБУ ВО «ДГМУ» МЗ РФ. Согласно положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2008 года, у каждой пациентки, включённой в исследование, взято добровольное информированное согласие на участие в медицинском эксперименте и использование для анализа результатов биологического материала.

Иммунологические и биохимические исследования образцов крови осуществлялись в многопрофильной автоматизированной медицинской лаборатории АО «ЛабКвест», ЛПУ: Озонотерапия (г. Махачкала - Москва, РФ).

Гемостазиологические исследования крови, лабораторные исследования генотипирования, ПЦР-диагностику и цитогенетические исследования осуществляли на базе Махачкалинского МРН<sup>№</sup> 2 им. Р. А. Каримова.

Ультразвуковое исследование беременности, доплерометрия осуществляли в ГБУ МРД №2 им. Р.А. Каримова, отделение женской консультации №4 (г. Махачкала, РФ).

Графическая схема дизайна исследования представлена на Рисунке 1.

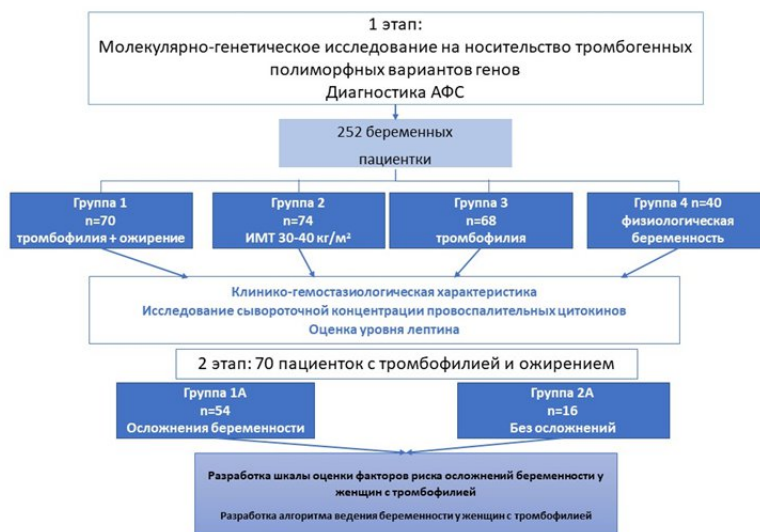


Рисунок 3 – Дизайн исследования

В комплекс обязательного исследования входило:

1. Анкетирование с заполнением индивидуальной карты беременной (ИКБ) для всех больных, участвующих в исследовании, которое было проведено с целью оценки особенностей репродуктивной системы (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА), паритет родов, осложнения беременности, родов, послеродового периода).

2. Общеклинические методы исследования (общий анализ крови, мочи, индекс массы тела (ИМТ)).

3. Молекулярно-генетическое исследование крови на носительство тромбогенных полиморфных вариантов генов: в качестве материала исследования использовали образцы геномной ДНК с концентрацией 20 – 200 нг/мкл. ДНК (дезоксирибонуклеиновую кислоту) для генотипирования выделяли из образцов периферической крови.

4. Исследование концентрации АТ-III, протеина С, протеина S, провоспалительных цитокинов, лептина, АТ к кардиолипину,  $\beta$ -2-гликопротеину, ВА в сыворотке крови.

Данные исследования были систематизированы в таблице «объект-признак» и подвергнуты математико-статистической обработке в Microsoft Excel 2010 и Statistica 12. Обработка включала описательную и вариационную статистику. Перед межгрупповым сравнением проверялось нормальное распределение данных. Ввиду объема выборок и характера распределений применялись непараметрические критерии:  $\chi^2$ , Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни (для сравнения частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля использовался критерий  $\chi^2$ ). Для таблиц сопряженности  $2 \times 2$  применялась поправка Йетса к  $\chi^2$ , если хотя бы одна ячейка содержала 5 или меньше наблюдений. Силу ассоциаций оценивали по отношению шансов (OR) по формуле  $OR = (a \times d) / (b \times c)$ , где a, b, c и d – соответствующие частоты признаков в группах больных и контрольной группе. Поправка на множественность сравнений проводилась методом Бенжамини-Хохберга (FDR – false

discovery rate) с помощью онлайн-калькулятора (<https://tools.carbocation.com/FDR>). Число пар сравнений определялось произведением числа маркеров и числа групп, сравниваемых с контрольной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Клинико-anamнестическая характеристика обследованных женщин

Медиана возраста пациенток исследованных групп составила 31 [30-35] год в группе 1, которая включала женщин с тромбофилией и ожирением, 33[30-34] года в группе 2, включавшей пациенток с ожирением в отсутствие тромбофилии, 32[30-34] года в группе 3, включавшей пациенток с тромбофилией и нормальным ИМТ, 33 [30-35] года в группе 4 женщин с физиологическим течением беременности. Статистически значимых различий по возрасту в исследованных группах выявлено не было.

Среди пациенток группы 1 наиболее часто встречались даргинки - 23(32,8%) и лезгинки - 15(21,4%) человек. Аварки, являющиеся преобладающей по численности народностью в Республике Дагестан, в группе 1 составляли 12(17,1%) человек, лачки - 11(15,7%) человек, кумычки - 9(12,8%) человек. В группе 2 38(51,4%) пациенток принадлежали к аваркам, 7(9,5%) – к даргинкам, 11(14,9%) составляли лачки, 10(13,5%) – кумычки, 8(10,8%) пациенток относились к лезгинкам. В группе 3, включавшей пациенток с тромбофилиями и нормальным ИМТ, преобладали представительницы даргинок - 21(30,9%) женщина и лезгинок - 18(26,5%) пациенток, 9(13,2%) женщин – аварки, лачки - 12(17,6%) пациенток, 8(11,8%) женщин – кумычки. В контрольной группе 4 аварский этнос включал 18(45,0%) женщин, 4(10,0%) женщины принадлежали к даргинкам, 6(15,0%) пациенток – лачки, 3(7,5%) женщины – кумычки, 9(22,5%) пациенток – лезгинки. В группах 1 и 3 статистически значимо преобладали представительницы даргинской народности, тогда как в группах 2 и 4 большинство пациенток принадлежали к аварцам (Рисунок 2). Количество обследованных нами пациенток недостаточно, чтобы претендовать на эпидемиологическое исследование, анализ был выполнен ради научного интереса. Вместе с тем, дальнейшие изучения генома отдельных национальностей Дагестана представляются целесообразными.

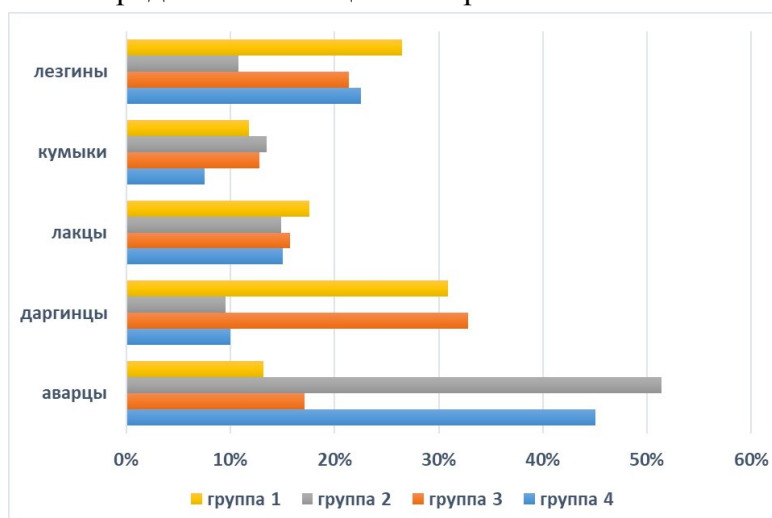


Рисунок 2 – Этническая принадлежность обследованных женщин

Соматическая патология у пациенток исследованных групп в основном была представлена миопией различной степени тяжести, хроническими заболеваниями ЖКТ,

органов дыхания, почек, а также варикозной болезнью вен нижних конечностей, хронической железодефицитной анемией. По результатам анализа частоты соматической патологии между исследованными группами выявлена статистически более значимая частота гипертонической болезни в группе женщин с тромбофилией и ожирением (группа 1) по сравнению с контрольной группой 4, однако после введения поправки на множественность сравнений статистическая значимость различий оказалась недостаточной. ВТЭО вне беременности в анамнезе были выявлены у пациенток группы 1 в 9 (12,9%) случаях, у пациенток группы 2 в 1 (1,4%) случае, у пациенток группы 3 в 6 (8,8%) случаях. В остальных группах не наблюдалось ВТЭО вне беременности в анамнезе. В группе 1 и группе 3 ВТЭО встречались статистически значимо чаще, чем в группе 2 и группе 4, однако различия в частоте ВТЭО между группами 1 и 3 не являлись статистически значимыми. Обращает на себя внимание значимость различий по частоте ЖДА при сравнении женщин трех обследованных групп и пациенток с физиологическим течением беременности. Согласно исследованиям, увеличение жировой массы является одним из факторов риска развития ЖДА. По другим экстрагенитальным патологиям не было выявлено статистически значимых отличий.

Возраст менархе у пациенток исследованных групп статистически значимо не отличался.

Среди гинекологических заболеваний у пациенток были диагностированы синдром поликистозных яичников, хронические воспалительные заболевания органов малого таза в стадии ремиссии, миома матки. Лапароскопические операции, выполненные с лечебной и диагностической целью по поводу эндометриоза, опухолевидных образований яичников были в анамнезе у женщин во всех четырех исследованных группах. Однако, статистически значимых различий по частоте сопутствующих гинекологических заболеваний между исследованными группами выявлено не было.

Согласно данным акушерского анамнеза, у обследованных пациенток отмечались потери беременности на различных сроках, антенатальная гибель плода, неразвивающиеся беременности в сроках до 10 недель, искусственные аборты, преждевременные роды, вторичное бесплодие, тромбозы и тромбоэмболии глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсия, плацентарные нарушения, сопровождавшиеся гипоксией плода. Привычное невынашивание было выявлено только в группах 1 и 3, включавших пациенток с сочетанием тромбофилии и ожирения, а также с тромбофилиями и нормальным ИМТ, причем в группе 1 данная патология встречалась статистически значимо чаще. Необходимо отметить, что в группе 1 у 12 женщин (34,3% пациенток с привычным невынашиванием) было более 3 выкидышей до 12 недель беременности, а у пациенток группы 3 у 8 женщин (32% случаев привычного невынашивания) также было 3 и более выкидыша в анамнезе. Неразвивающаяся беременность встречалась во всех исследованных группах, по частоте данной патологии в акушерском анамнезе статистически значимых различий выявлено не было. Потери беременности в сроках до 12 недель отмечались во всех исследованных группах, в группе 1 данная патология встречалась статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 4, которые включали пациенток с ожирением и здоровых беременных, при этом с частотой данной патологии в группе женщин с тромбофилией статистически значимых различий не выявлено. При сравнении частоты потерь беременности в 1 триместре между группами 2 и 4 также не

выявлено статистически значимых отличий. В группе 3 данная патология встречалась статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 4. Таким образом, частота потерь беременности до 12 недель выше у женщин с сочетанием тромбофилии и ожирения и с тромбофилией при нормальном ИМТ. Различия оказались статистически значимыми и после введения поправки на множественность сравнений Бенджамини-Хохберга. При анализе частоты потерь беременности после 12 недель выявлено, что в случае наличия тромбофилии в сочетании с ожирением, а также тромбофилии с нормальным ИМТ, потери беременности после 12 недель случались статистически значимо чаще. В группе 2 пациенток с ожирением выявлен лишь 1 поздний выкидыш, а в группе 4 соматически здоровых женщин данной патологии не выявлено. Антенатальная гибель плода выявлена в акушерском анамнезе пациенток групп 1 и 3, в группах 2 и 4 данная патология не встречалась. Статистически значимых различий между группами 1 и 3 по данной патологии не выявлено. Вторичное бесплодие отмечалось у пациенток групп 1, 2 и 3, но не было выявлено в анамнезе пациенток группы 4. Статистически значимых различий по данной патологии между исследуемыми группами выявлено не было. У пациенток групп 1, 2, 3 были выявлены эпизоды венозных тромбозов и тромбозов поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, данная патология статистически значимо чаще встречалась у пациенток группы 1 (при сочетании тромбофилии и ожирения). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в анамнезе статистически значимо чаще встречалась в группах 1 и 3, однако между собой частота ПОНРП статистически значимо не отличалась в этих группах.

При оценке частоты преэклампсии при предыдущих беременностях выявлено, что в группе 1 ПЭ выявлялась статистически значимо чаще, чем во всех остальных группах, в группе 3 ПЭ в анамнезе выявлялась также статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 4. Таким образом, наибольшая частота ПЭ зафиксирована в анамнезе пациенток группы 1, у которых тромбофилии сочетались с ожирением. Однако между группами 2 и 4 также были выявлены статистически значимые различия: ПЭ чаще встречалась при наличии ожирения по сравнению с контрольной группой соматически здоровых пациенток. Все различия оставались статистически значимыми после введения поправки на множественность сравнений.

Плацентарные нарушения, гипоксия плода в акушерском анамнезе были выявлены у пациенток групп 1,2,3 и не были выявлены в контрольной группе 4. Данная патология статистически значимо чаще отмечалась у пациенток групп 1 и 3, причем у пациенток группы 1 плацентарные нарушения и гипоксия плода выявлялись статистически значимо чаще, чем у пациенток группы 3. После введения поправки на множественность сравнений различия оставались статистически значимыми.

Таким образом, наибольшая частота акушерских патологий в анамнезе была выявлена у пациенток группы 1, включавшей беременных с тромбофилией и ожирением (Рисунок 3).

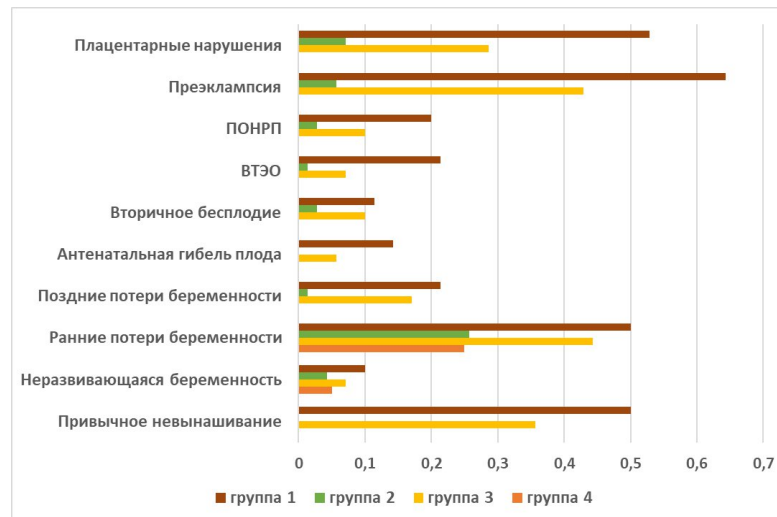


Рисунок 3 – Акушерский анамнез женщин исследованных групп

При анализе наследственного анамнеза выявлено, что у 18 (25,7%) женщин группы 1 и у 16 (23,5%) женщин группы 3 в анамнезе у родственников первой линии родства имели место тромбоэмболические осложнения (тромбозы сосудов нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт миокарда в молодом возрасте, инсульты). У пациенток группы 2 и группы 4 не были выявлены ВТЭО в наследственном анамнезе. В группах 1 и 3 тромбоэмболические осложнения в наследственном анамнезе встречались статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 4, включавших пациенток без тромбофилии, однако между группами 1 и 3 статистически значимых различий по наследственному анамнезу ВТЭО выявлено не было. В группах 1 и 3 тромбоэмболические осложнения в наследственном анамнезе встречались статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 4, включавших пациенток без тромбофилии, однако между группами 1 и 3 статистически значимых различий по наследственному анамнезу ВТЭО выявлено не было.

Отягощенная наследственность по артериальной гипертензии у родственников первой линии родства обнаружена у 21 (30%) женщины группы 1, у 22 (31,4%) женщин группы 3. У пациенток группы 2 и группы 4 отягощенная наследственность по артериальной гипертензии выявлена у 9 (12,2%) женщин группы 2 и у 6 (15%) женщин группы 4. В группах 1 и 3, объединявших пациенток с тромбофилиями, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии отмечалась статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 4, при этом между группами 1 и 3, а также между группами 2 и 4 не было выявлено статистически значимых различий по данному признаку.

#### **Анализ течения настоящей беременности**

У большинства обследованных пациенток беременность наступила самостоятельно. У 8 (11,4%) пациенток группы 1, у 2 (2,7%) пациенток группы 2, а также у 7 (10,3%) пациенток группы 3 беременность наступила в результате ЭКО.

Ведение беременности у пациенток с тромбофилией осуществляли согласно Клиническим рекомендациям (протоколу лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии». При угрозе прерывания беременности назначали препарат микронизированного прогестерона вагинально. Пациенткам из группы высокого риска

развития ПЭ и ассоциированных плацентарных расстройств, в основе которых лежит патологическая плацентация назначался аспирин в дозировке 150 мг вечером перед сном с 12 недель и продолженного до 36 недель беременности с целью снижения риска тяжелой и ранней ПЭ, выявленной на основании результатов расширенного комбинированного скрининга 1-го триместра беременности и анамнеза. Также при низком потреблении кальция (менее 600 мг/день) назначался пероральный прием препаратов кальция на протяжении всей беременности в дозе 1 г/день.

Анализ эффективности терапии не был заложен в дизайн исследования.

В группе 1 61(87,1%) пациентка страдала рвотой беременных, в 40(57,1%) случаях отмечалась угроза прерывания беременности, у 17 (24,2%) пациенток диагностирована преэклампсия, у 19 (27,1%) женщин выявлена задержка роста плода, у 18 (25,7%) пациенток был диагностирован гестационный СД, у 11 (15,7%) женщин произошла ПОНРП, отмечено 5 (7,1%) случаев антенатальной гибели плода. В группе 2, включавшей пациенток с ожирением, у 42(56,8%) женщин выявлена рвота беременных, 12(16,2%) женщин страдали угрозой прерывания беременности на ранних сроках, 5 (6,8%) беременностей осложнились преэклампсией, задержка роста плода отмечалась у 14 (18,9%) пациенток, у 8 (10,8%) женщин выявлен гестационный СД, у 2 (2,7%) пациенток произошла ПОНРП. В группе 3 беременность была осложнена рвотой беременных в 50 (73,5%) случаях, угрозой прерывания беременности на ранних сроках в 35 (51,5%) случаях, преэклампсией – в 13 (19,1%) случаях, задержка роста плода отмечалась у 14 (20,6%) пациенток, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) отмечалась у 6 (8,8%) пациенток, у 4 (5,9%) женщин беременность закончилась антенатальной гибелью плода. В контрольной группе 4 страдали рвотой беременных 25(62,5%) женщин, в 5(12,5%) наблюдениях выявлена угроза прерывания беременности, выявлена преэклампсия у 1(2,5%) пациентки. Нами выявлено, что рвота беременных в группе 1, объединяющей пациенток с тромбофилией и ожирением, встречалась статистически значимо чаще, чем во всех остальных группах. В остальных группах различия по данному признаку были статистически не значимы. После введения поправки на множественность сравнений отличия сохранили свою значимость. Угроза выкидыша чаще встречалась в группах 1 и 3, чем в группах 2 и 4, при этом различия между группами 1 и 3, а также между группами 2 и 4, статистически незначимы. Аналогично, преэклампсия чаще встречалась в группах 1 и 3 по сравнению с группами 2 и 4, без статистически значимых различий между группами 1 и 3, а также между группами 2 и 4. Значимость различий сохранялась и после введения поправки на множественность сравнений. Задержка роста плода статистически значимо чаще была диагностирована в группах 1 и 3 по сравнению с группой 2 и группой 4, между группой 1 и группой 3 по данному признаку статистически значимых различий не выявлено, хотя в группе 1 задержка роста плода наблюдалась чаще. Между группой 2 и группой 4 также не было выявлено статистически значимых отличий по частоте задержки роста плода. Применение поправки на множественность сравнений не изменило статистической значимости выявленных различий.

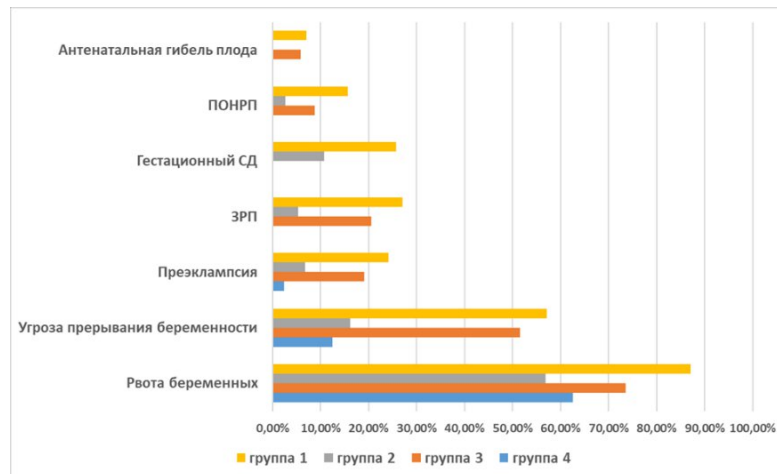


Рисунок 4 - Осложнения настоящей беременности у пациенток исследованных групп

Гестационный сахарный диабет был выявлен только у пациенток группы 1 и группы 2, страдающих ожирением. В группе 1 пациенток с тромбофилией и ожирением ГСД выявлялся статистически значимо чаще. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты была диагностирована статистически значимо чаще в группе 1 по сравнению с группой 2 и группой 4, при этом с группой 3 статистически значимых различий по данному признаку выявлено не было. Также выявлены статистически значимые отличия по частоте ПОНРП между группой 3 и группой 4. Значимых различий по частоте данного признака между группой 2 и группой 4 не выявлено. В группах 1 и 3 были выявлены случаи антенатальной гибели плода, однако различия между группами по частоте данного осложнения беременности не были статистически значимыми, тогда как по сравнению с группами 2 и 4 были выявлены статистически значимые различия (Рисунок 4). В группе 1 частота оперативного родоразрешения была наибольшей, составив 35(50%) наблюдений. В группе 2 кесарево сечение было проведено 21(28,4%) пациентке, в группе 3 29(42,6%) пациенток были родоразрешены оперативным путем, основными показаниями при этом явились преэклампсия, гипоксия плода, ПОНРП, в группе 4 показатель частоты кесаревых сечений был наименьшим - 7(17,5%) пациенток. В группах 1 и 3 оперативное родоразрешение наблюдалось статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 4, различия между группами 1 и 3 по частоте данного признака оказались статистически не значимыми. Статистически значимых различий по частоте кесарева сечения между группами 2 и 4 выявлено не было, однако отмечалась тенденция к значимости (после введения поправки на множественность сравнений  $p=0,1$ ). Различия могут стать статистически значимыми с увеличением объема выборки.

#### **Спектр генетических и приобретенных форм тромбофилии у пациенток исследованных групп**

По результатам молекулярно-генетического исследования получены данные о распределении гомо- и гетерозиготных форм генетических тромбофилий у обследованных пациенток группы 1 и группы 3 (Таблица 1). Наиболее часто встречающейся генетически детерминированной тромбофилией в исследованных группах оказался полиморфизм PAI-1 (SERPINE 5G>4G -675). У пациенток обеих групп преобладали гетерозиготные формы полиморфизма PAI-1, у некоторых пациенток были выявлены генетические тромбофилии,

обусловленные наличием нескольких исследуемых полиморфизмов. Выявленные мутации выявлялись в исследованных группах с сопоставимой частотой, статистически значимых отличий между группами ни по одному из исследованных полиморфизмов не выявлено.

Таблица 1 – Анализ частоты тромбофилических мутаций у пациенток исследованных групп

Форма тромбофилии, n (%)		группа 1, N=70	группа 3, N=68	p
Мутация F5 Leiden-F5 (1691 G>A)	A/A	14 (20%)	8 (11,8) %	p=0,15
	G/A	18 (25,7) %	14 (20,6%)	p=0,4
Мутация F2 (20210 G>A)	A/A	8 (11,4) %	7 (10,3%)	p=0,8
	G/A	11 (15,7) %	9 (13,2%)	p=0,6
Полиморфизм FGB- фибриногена (G(-455)A)	A/A	12 (17,1%)	11 (16,2%)	p=0,8
	G/A	15 (21,4%)	15 (22,1%)	p=0,9
Полиморфизм PAI-1 (SERPINE 5G>4G -675)	4G/4G	32 (45,7%)	26 (38,2%)	p=0,3
	5G/4G	37 (52,8%)	39 (57,4%)	p=0,7

Дефицит протеина С был выявлен у 4 (5,7%) пациенток группы 1, у 2 (2,9%) пациенток группы 3, дефицит протеина S выявлен у 1 (1,4%) пациентки как в группе 1, так и в группе 3, дефицит АТ III проявился у 2 (2,9%) пациенток в группе 1 и 2 (2,9%) пациенток в группе 3. Статистически значимых различий по частоте дефицита вышеупомянутых белков плазмы крови в исследуемых группах выявлено не было. Далее диагностический поиск был направлен на выявление приобретенных тромбофилий, связанных с антифосфолипидным синдромом. Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 3 (4,3 %) пациенток группы 1, у 2 (2,9 %) пациенток группы 3, антитела к кардиолипину IgG выявлены у одинакового числа пациенток в обеих группах, составив 2 (2,9 %) наблюдения в каждой группе. Анти-β2-гликопротеин I Ig G обнаружен всего у 1 (1,4%) пациентки группы 1 и у 3 (4,4 %) пациенток группы 3. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по частоте выявления маркеров АФС выявлено не было. Таким образом, мы видим, что основная масса тромбофилических состояний у обследованных пациенток обеих групп была обусловлена наследственными тромбофилиями, тогда как доля АФС составляла лишь от 1,4% до 4,4% у пациенток обеих исследованных групп. Нами был также исследован спектр мутаций генов-предикторов тромбофилии в зависимости от этнической принадлежности пациенток (Таблица2).

Таблица 2 - Анализ частоты тромбофилических мутаций у пациенток в зависимости от этнической принадлежности

Форма тромбофилии, n (%)		аварцы N=22	даргинцы N=45	лакцы N=23	кумыки N=17	лезгины N=33
Мутация F5 Leiden - F5 (1691 G>A)	A/A	2(9,1%)	14(31,1%)	2(8,9%)	1(5,9%)	3(9,1%)
	G/A	3(13,6%)	18(40%)	4(17,4%)	2(11,8%)	5(15,2%)
Мутация F2 (20210 G>A)	A/A	2(9,1%)	6(13,3%)	2(8,7%)	2(11,8%)	3(9,1%)
	G/A	3(13,6%)	8(17,8%)	3(13,04%)	1(5,9%)	5(15,2%)

Полиморфизм FGB-фибриногена (G(-455)A)	A/A	4(18,2%)	9(20,0%)	5(21,7%)	1(5,9%)	4(12,1%)
	G/A	5(22,7%)	12(26,7%)	6(26,1%)	2(11,8%)	5(15,2%)
Полиморфизм PAI-1 (SERPINE 5G>4G -675)	4G/4G	8(36,4%)	20(44,4%)	10(43,5%)	7(41,2%)	13(39,4%)
	5G/4G	11(50%)	25(55,6%)	13(56,5%)	10(58,8%)	17(51,5%)

Было выявлено, что у представительниц всех обследованных этносов среди причин тромбофилий превалировал полиморфизм PAI-1 (SERPINE 5G>4G -675), остальные исследованные мутации выявлялись реже. Необходимо отметить, что мутация F5 Leiden-F5 (1691 G>A) статистически значимо чаще встречалась среди представительниц даргинской национальности по сравнению с другими нациями в этногруппах (Таблица 2). Гетерозиготные полиморфизмы встречались чаще гомозиготных. По распространенности остальных исследованных мутаций не было выявлено статистически значимых отличий между исследованными этногруппами.

#### Данные лабораторных методов исследования

Всем обследованным пациенткам проводилось определение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови. Медиана концентрации ФНО- $\alpha$  превышала норму в группах 1 и 3, в группе 2 медиана концентрации данного белка находилась на верхней границе нормы, составив 9 [7,7-10,6] пг/мл, у пациенток группы 4 медиана концентрации ФНО- $\alpha$  находилась в пределах нормы, составив 4,5[2,9-6,6] пг/мл. При этом различия концентрации данного белка были статистически не значимыми между группами 2 и 3, наиболее высокая концентрация ФНО- $\alpha$  отмечалась у пациенток группы 1, включавшей женщин с тромбофилией и ожирением, статистически значимо превышая медиану концентрации данного вещества во всех остальных группах. В группе 4 концентрация ФНО- $\alpha$  оказалась статистически значимо ниже, чем в трех других группах. Характер различий между группами не изменялся после введения в расчеты поправки на множественность сравнений (Рисунок 5).

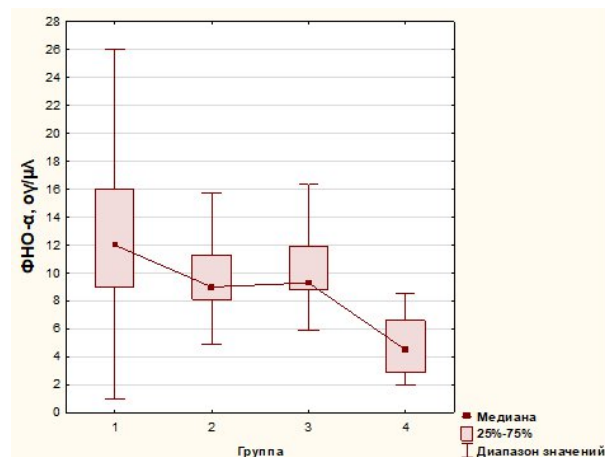


Рисунок 5 - Концентрация ФНО- $\alpha$  в крови пациенток исследуемых групп

При оценке концентрации ИЛ-1В было выявлено, что в группе 1 и группе 2 медиана концентрации данного провоспалительного цитокина соответствовала верхней границе нормальных значений, либо несколько превышала норму, различия между группой 1 и группой 2 оказались незначимыми. Медиана концентрации ИЛ-1В в сыворотке крови пациенток группы 3 превышала норму и статистически значимо превышала концентрацию данного белка во всех остальных группах. В группе 4 медиана концентрации ИЛ-1В соответствовала нормальным значениям и была статистически значимо ниже, чем в трех остальных группах, составив 1,85 [1,1-3] пг/мл (Рисунок 6). Характер различий между группами не изменялся после введения в расчеты поправки на множественность сравнений. При оценке концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови обследованных женщин было выявлено, что медиана концентрации данного провоспалительного цитокина превышала норму в группах 1, 2, 3, а в группе 4 значения соответствовали норме, составляя 2,95 [2,8-3,8] пг/мл, данные значения были статистически значимо ниже, чем в группе 1, группе 2 и группе 3. В группе 1 медиана концентрации ИЛ-6 оказалась статистически значимо ниже, чем в группе 2 и группе 3, а между группами 2 и 3 не было выявлено статистически значимых отличий по данному признаку. Согласно полученным результатам, наибольшие концентрации ИЛ-6 были характерны для пациенток с ожирением (Рисунок 6).

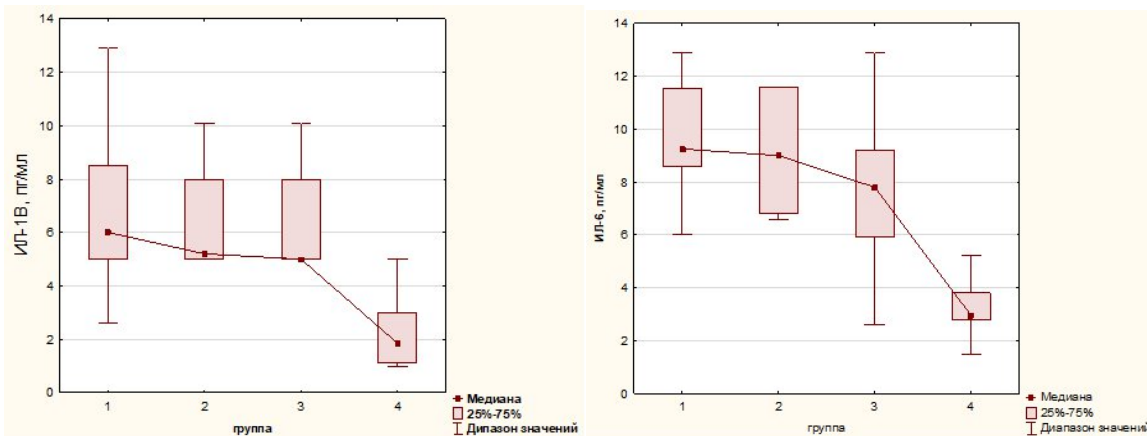


Рисунок 6 – Концентрация ИЛ-1, ИЛ-6 в крови пациенток исследуемых групп

Медиана концентрации лептина соответствовала норме у пациенток группы 3 и группы 4, которые не страдали ожирением. Статистически значимое превышение концентрации данного белка отмечалось в сыворотке крови пациенток группы 1 и группы 2, составляя 15,3[11,2-18,9] нг/мл и 11,3[9,1-19,4] нг/мл соответственно. Наиболее высокая концентрация лептина в сыворотке крови пациенток зафиксирована в группе 1, наиболее низкая концентрация – в группе 4. Медианы концентрации лептина в группах 1 и 2 статистически значимо не отличались друг от друга, а у женщин без ожирения концентрация лептина соответствовала нормативным значениям (Рисунок 7). Данный результат представляет научный интерес, поскольку указывает на отсутствие модифицирующего влияния тромбофилии на лептиновый ответ при ожирении и подчеркивает необходимость рассматривать лептин как маркер метаболического компонента, а не как самостоятельный патогенетический фактор в формировании акушерских осложнений в исследуемой когорте. В связи с дизайном

исследования причинно-следственные выводы о патогенетической роли лептина и его предикторных свойствах не формулируются и требуют дальнейшего изучения.

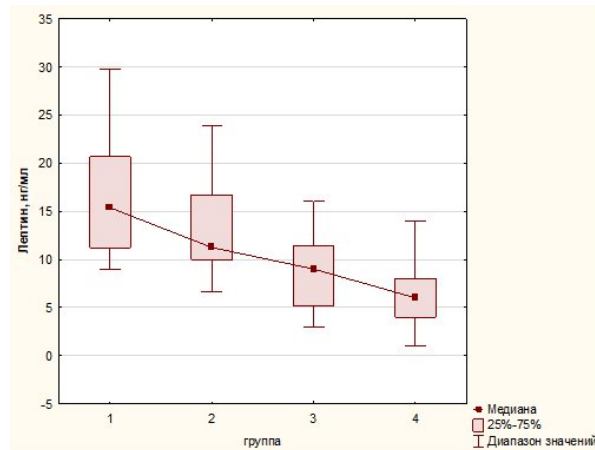


Рисунок 7 - Концентрация лептина в сыворотке крови пациенток исследованных групп

Согласно полученным результатам, превышение уровня провоспалительных цитокинов было ассоциировано с тромбофилией и ожирением, наиболее высокие концентрации провоспалительных цитокинов были зафиксированы в сыворотке крови пациенток группы 1, объединявшей беременных женщин с тромбофилией и ожирением. У пациенток контрольной группы 4 не было зафиксировано случаев повышения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЕЙ

Для создания способа прогнозирования степени риска развития осложнений беременности и родов у женщин с тромбофилией всех пациенток с тромбофилией разделили на 2 группы: группа 1А – в которую были включены пациентки с врожденной или приобретенной тромбофилией, ожирением и осложнениями беременности и родов, группа 2А – в которую были включены пациентки с тромбофилией и ожирением, у которых не было зафиксировано осложнений в течение данной беременности.

Из 70 обследованных беременных с тромбофилией и ожирением осложнения беременности и родов были выявлены у 54 женщин (группа 1А), у 16 женщин не было выявлено осложнений во время данной беременности (группа 2А).

Нами были проанализированы все различия между группами 1А и 2А для оценки их значимости и поиска вероятных факторов риска развития осложнений беременности и родов у женщин с тромбофилией. Для статистического анализа с бинарными значениями были взяты такие признаки как возраст 35 лет и старше, ВТЭО вне беременности в анамнезе, 3 и более беременностей, 3 и более выкидышей на различных сроках в анамнезе, преэклампсия в анамнезе, наследственный анамнез по ВТЭО, артериальная гипертензия, беременность в результате ЭКО, наличие дефицита протеина С, протеина S, АТ III; наличие одновременно трех полиморфизмов генов-предикторов тромбофилии, повышение уровня

провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 выше нормы, повышение уровня лептина выше нормы (Таблица 3).

Таблица 3 – Значимые факторы риска развития осложнений беременности и родов у женщин с тромбофилией и ожирением

Факторы риска осложнений беременности	группа 1А, N=54	группа 2А, N=16	результаты бинарной логистической регрессии
Возраст $\geq 35$ лет, n (%)	35(64,8%)	5(31,2%)	$p=0,0001$ ; $\chi^2=13,7$ OR=3,95, 95%ДИ (1,9-8,1)
ВТЭО вне беременности в анамнезе, n (%)	9(16,7%)	0	$p=0,01$ ; $\chi^2=4,9$ OR=5,8, 95%ДИ (1,3-26,8)
беременности $\geq 3$ , n (%)	43(79,6%)	7(43,8%)	$p=0,003$ ; $\chi^2=11,8$ OR=3,7, 95%ДИ (1,8-7,8)
3 и более выкидышей в анамнезе, n (%)	29(53,7%)	4(25%)	$p=0,005$ ; $\chi^2=6,9$ OR=2,7, 95%ДИ (1,3-5,5)
ПЭ в анамнезе, n (%)	39(72,2%)	6(37,5%)	$p=0,01$ ; $\chi^2=5,05$ OR=4,3, 95%ДИ (1,3-14)
Наличие трех полиморфизмов генов-предикторов тромбофилии, n (%)	27 (50%)	1 (6,3%)	$p=0,001$ ; $\chi^2=8,1$ OR=15, 95%ДИ (1,8-91,3)
ИЛ-1 выше нормы, n (%)	24(44,4%)	2(12,5%)	$p=0,02$ ; $\chi^2=4,1$ OR=5,6, 95%ДИ (1,2-26,1)

Таким образом, в шкалу оценки были включены возраст, ИМТ, личный и семейный анамнез по ВТЭ, 3 и более беременностей в анамнезе, 3 и более выкидышей в анамнезе, ПЭ в анамнезе, способ зачатия, дефицит протеина С, протеина S, АТ III, 3 полиморфизма генов тромбофилии одновременно, ИЛ-1 выше нормы. Из-за небольшого размера выборки, включенной в это исследование, некоторые важные факторы, вероятно, были удалены во время одномерного анализа. Однако, согласно полученным данным, наиболее важным фактором риска развития осложнений беременности являлись ВТЭО вне беременности в анамнезе ( $p=0,01$ ;  $\chi^2=4,9$ ; OR=5,8, 95% ДИ (1,3-26,8)), наличие трех полиморфизмов генов-предикторов тромбофилии ( $p=0,00009$ ;  $\chi^2=13,7$ ; OR=8,9, 95%ДИ (2,3-31,3)).

Был проведен многофакторный анализ, в котором осложнения беременности у женщин с тромбофилией и ожирением рассматривались как зависимая переменная, а переменные с  $p \leq 0,05$  в результате однофакторного анализа — в качестве независимых переменных (Таблица 4). На основании результатов многофакторной логистической регрессии было выполнено построение шкалы прогнозирования осложнений беременности у женщин с тромбофилией с использованием балльного эквивалента, который соответствовал отношению шансов по риску данного осложнения.

Таблица 4 - Шкала прогнозирования риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией

Показатель	Характеристика	Баллы
Возраст $\geq 35$ лет	Да	1
	Нет	0

ВТЭО вне беременности в анамнезе	Да	4
	Нет	0
Беременность $\geq 3$	Да	1
	Нет	0
3 и более выкидышей в анамнезе	Да	3
	Нет	0
ПЭ в анамнезе	Да	3
	Нет	0
Наличие трех полиморфизмов генов-предикторов тромбофилии, n (%)	Да	3
	Нет	0
ИЛ-1 выше нормы, n (%)		2
		0

Максимальная сумма баллов по данной шкале – 16. Сумма баллов 6 и более свидетельствует о высоком риске развития осложнений гестации у женщин с тромбофилией и ожирением.

#### Эффективность и результативность шкалы

В этом исследовании кривая ROC (Рисунок 8) использовалась для проверки эффективности прогнозирования и результативности короткой шкалы для быстрой оценки риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением. Индексы теста включали чувствительность, специфичность, индекс Юдена и площадь под кривой ROC (AUC). Результаты показали, что чувствительность, специфичность, индекс Юдена и площадь под кривой ROC составили 0,873, 0,868, 0,742 и 0,885 соответственно, как показано на рисунке 8.

В рамках нашего исследования модель рассматривается как этап научной разработки, а не как готовый инструмент для клинического внедрения, что требует целесообразности в дальнейшей внешней валидации и проспективных исследований с привлечением независимых выборок.

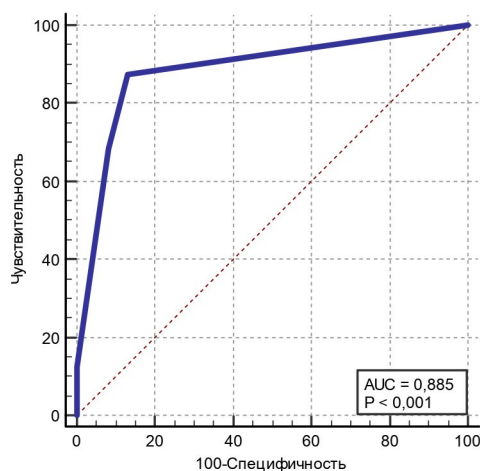


Рисунок 8 – ROC-кривая оценки шкалы

## Выводы

1. У беременных женщин с сочетанием наследственных и/или приобретённых форм тромбофилии и ожирения выявлены выраженные клинико-анамнестические особенности, характеризующиеся отягощённым акушерским анамнезом, включающим прежде всего привычное невынашивание, антенатальную гибель плода, плацентарные нарушения, сопровождавшиеся гипоксией плода, а также венозные тромбоэмболические осложнения. Течение настоящей беременности у данной категории пациенток сопровождалось более высокой частотой угрозы прерывания беременности, преэклампсии, задержки роста плода, гестационного сахарного диабета и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты по сравнению с беременными с изолированным ожирением.

2. Анализ спектра наследственных и приобретённых форм тромбофилии у обследованных пациенток показал, что наиболее часто выявляемым генетическим вариантом во всех исследуемых группах являлся полиморфизм гена PAI-1 (SERPINE1 5G/4G -675), преимущественно в гетерозиготной форме. Частота отдельных тромбофилических полиморфизмов (FV Leiden, FII G20210A, FGB -455G>A), а также дефицитов физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S) и маркеров антифосфолипидного синдрома была сопоставимой между группами и не демонстрировала самостоятельной прогностической значимости в рамках выполненных сравнений. При анализе распределения тромбофилических мутаций с учётом этнической принадлежности в исследуемой клинической выборке отмечена более высокая частота мутации FV Leiden у пациенток даргинской национальности, что носит описательный характер и требует подтверждения в популяционно-генетических исследованиях.

3. У беременных женщин с тромбофилией и ожирением выявлены изменения уровней провоспалительных цитокинов, характеризующиеся повышением концентраций и частоты превышения референсных значений ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , наиболее выраженные в группе пациенток с сочетанием указанных факторов. Повышение концентрации ИЛ-6 и уровня лептина преимущественно ассоциировалось с наличием ожирения и наблюдалось у пациенток групп с повышенным индексом массы тела, независимо от наличия тромбофилии. Полученные данные свидетельствуют о вовлечённости воспалительного компонента в клинко-патофизиологические особенности течения беременности у данной категории пациенток. У беременных без ожирения и тромбофилии показатели исследованных цитокинов и лептина, как правило, соответствовали референсным значениям.

4. На основании анализа клинко-анамнестических, генетических и лабораторных показателей с использованием многофакторной логистической регрессии в рамках настоящего исследования сформирована балльная шкала оценки риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением. Шкала включает такие факторы как ВТЭО вне беременности в анамнезе ( $p=0,01$ ;  $\chi^2=4,9$ ; OR=5,8, 95%ДИ(1,3-26,8)), возраст 35 лет и более ( $p=0,0001$ ;  $\chi^2=13,7$ ; OR=3,95, 95%ДИ(1,9-8,1)), 3 и более беременности в анамнезе ( $p=0,003$ ;  $\chi^2=11,8$ ; OR=3,7, 95%ДИ(1,8-7,8)), 3 и более выкидышей ( $p=0,005$ ;  $\chi^2=6,9$ ; OR=2,7, 95%ДИ(1,3-5,5)), наличие трех полиморфизмов генов-предикторов тромбофилии ( $p=0,00009$ ;  $\chi^2=13,7$ ; OR=8,9, 95%ДИ(2,3-31,3)), ПЭ в анамнезе ( $p=0,01$ ;  $\chi^2=5,05$ ; OR=4,3, 95%ДИ(1,3-14)); ИЛ-1В выше нормы ( $p=0,02$ ;  $\chi^2=4,1$ ; OR=5,6, 95%ДИ(1,2-26,1)). Применение шкалы в

исследуемой выборке продемонстрировало удовлетворительные прогностические характеристики в отношении риска развития акушерских осложнений.

### Практические рекомендации

1. Необходимо проводить обследование на носительство полиморфизмов генов свертывающей системы всем женщинам с репродуктивными потерями и отягощенным личным и семейным тромботическим анамнезом с целью формирования группы пациенток с высоким риском развития акушерских осложнений беременности.
2. Необходимо определение ИМТ у беременных женщин с наследственными тромбофилиями и АФС. Женщины с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> должны быть информированы о рисках развития акушерских и перинатальных осложнений на фоне сочетания тромбофилии и ожирения. Необходимо предложить коррекцию рациона питания и умеренную физическую активность, контроль набора массы тела в течение беременности. В послеродовом периоде женщинам с тромбофилией и ожирением рекомендовано консультирование по вопросам инициации и организации грудного вскармливания, рекомендуется после родов стремиться к снижению веса, придерживаясь здорового питания, по возможности практикуя грудное вскармливание и занимаясь умеренной физической активностью.
3. Пациенткам с сочетанием тромбофилии и ожирения рекомендовано ношение компрессионного трикотажа во время беременности - подобранные по размеру градуированные эластичные компрессионные чулки (GCS; класс 2, что соответствует давлению 23-32 мм рт. ст.).
4. По итогам первого и второго этапов диссертационного исследования был разработан алгоритм ведения беременности и профилактики осложнений у пациенток с ожирением и тромбофилиями (Рисунок 9). При наличии высокого риска осложнений беременности целесообразно назначение НМГ, препаратов кальция на ранних сроках беременности (Согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии»).



Рисунок 9 - Алгоритм ведения беременности у женщин с тромбофилией и ожирением

**Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Мухтарова, М. М. Ожирение и тромбофилия - двойная угроза гестационных осложнений / М. М. Мухтарова, З. А. Абусуева, Т. Х. Хашаева // Медицинский алфавит. – 2020. – № 26. – С. 57-61. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-26-57-61.

2. Мухтарова, М. М. Влияние генетических тромбофилий на течение и исходы беременности и способы их коррекции / М. М. Мухтарова, З. А. Абусуева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – № 3(40). – С. 24-29.

3. Компаративная оценка провоспалительных цитокинов у женщин с диагностированными наследственными тромбофилиями различного генеза и их ассоциация с ранними и поздними эмбриональными потерями / З. А. Абусуева, М. М. Мухтарова, Т. Х. Хашаева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 10-17. – DOI 10.17116/repro20222803110.

4. Патент № 2751415 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/00, G01N 33/49. Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии: № 2020136845: заявл. 09.11.2020: опубл. 13.07.2021 / М. М. Мухтарова, З. А. Абусуева; заявитель Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

5. Мухтарова М.М., Абусуева З.А., Стефанян Н.А., Алиева С.А., Мамаева С.М. Распространенность полиморфизма PAI1 (F2, F5, FGB) у женщин с ожирением. Влияние на гестационный процесс // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2025. - Т. 12. - №3. doi: 10.17816/aog687162

**Мухтарова Мадина Мухтаровна**

**ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН С  
ГЕНЕТИЧЕСКИМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИИ И  
ОЖИРЕНИЕМ**

**3.1.4. – акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**