

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**МУХТАРОВА МАДИНА МУХТАРОВНА**

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

3.1.4 – акушерство и гинекология (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Абусуева Зухра Абусуевна**

Махачкала - 2026

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Вопросы эпидемиологии и актуальность проблемы тромботических осложнений в акушерстве .....	13
1.2 Физиологическая гиперкоагуляция во время беременности.....	15
1.3 Тромбофилии и беременность .....	17
1.4 Влияние ожирения на систему гемостаза и течение беременности .....	19
1.5 Проблемы профилактики тромботических осложнений во время беременности .....	29
1.6 Тромбофилии и ожирение в Республике Дагестан.....	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1 Материалы исследования .....	39
2.2 Методы исследования.....	42
2.3 Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности .....	52
2.4 Статистическая обработка.....	53
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ АНАЛИЗ .....	54
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин .....	54
3.2 Анализ течения настоящей беременности .....	74
3.3 Спектр генетических и приобретенных форм тромбофилии у пациенток исследованных групп.....	80
ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ .....	94
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100

ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	113

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Тромбофилия (ТФ) – это наследственные или приобретенные состояния организма, характеризующиеся нарушением системы свертывания крови, при котором увеличивается риск развития тромбоза при воздействии дополнительных факторов риска [11,26,46].

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 [45,162].

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 [10]. 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 [15,36].

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 [30,49,87]. 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 [74,115,141].

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-α, 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, повышением холестерина, липопротеидов, снижением чувствительности к инсулину, прогестерону [40,89,91,172,174].

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, переносимости беременности, преэклампсии, эклампсии и других осложнений [19,59,129,177].

### **Степень разработанности темы**

Современный взгляд на проблему ожирения, эпидемиологические наблюдения последних лет о распространенности избыточного веса и ожирения среди лиц разного пола, возраста, социального статуса в разных странах, связанные с ожирением риски для здоровья человека и сопутствующие заболевания, приводящие к инвалидности и смерти приведены и проанализированы в работах А.Д. Макацария и соавт. (2014), Е.Б. Передеряевой и соавт. (2014), Т.Б. Пшеничниковой и соавт. (2014) и других.

Общая патологическая роль разнообразных форм генетической тромбофилии в патогенезе множества осложнений беременности (бесплодия, преембриональных потерь, неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ранних выкидышей, синдрома задержки внутриутробного роста плода, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, тромбозов, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, мертворождения) рассмотрена в научных трудах А.Д. Макацария и соавт. (2014), М.В. Галайко и соавт. (2017), Д.Х. Хизроевой и соавт. (2022), В.О. Бицадзе и соавт. (2023).

Хотя проведено значительное число работ по изучению факторов риска и механизмов развития тромбоэмболических осложнений у женщин с ожирением,

проблема выявления их первопричин и разработки оптимальных методов коррекции остается нерешенной и нуждается в углубленном изучении. На фоне ежегодного увеличения числа женщин репродуктивного возраста с ожирением возникает острая необходимость в совершенствовании подходов к прегравидарной подготовке и разработке эффективных стратегий профилактики тромботических осложнений на всех этапах: во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

### **Цель исследования**

Целью исследования является выявление клинико-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**

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать клинико-anamnestические 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 клинико-anamnestических и лабораторных факторов.

### **Научная новизна исследования**

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.

### **Практическая значимость исследования**

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.

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач исследование было проведено в два этапа: на I этапе - обследованы 252 беременных женщин фертильного возраста, поступившие на стационарное лечение в ГБУ РД «Родильный дом №2 им. Р.А. Каримова» (г. Махачкала, Республика Дагестан) с I по IV кварталы 2020-2022 гг.;

на II этапе - произведен анализ данных анамнеза и клинико-лабораторного обследования женщин с тромбофилией и ожирением для создания способа прогнозирования степени риска развития осложнений беременности и родов у данной когорты пациенток.

Методы исследования основаны на комплексной оценке клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.

### **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 (РАI -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 в этногруппах среди представительниц даргинской этнической группы.

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. Полученные данные свидетельствуют о вовлечённости воспалительного компонента в клинко-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, 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.

### **Апробация результатов работы**

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- Общероссийской научно-практической конференции «Эстафета вузовской науки-2020» (с присвоением призового 2 места);
- 70-ой Всероссийской юбилейной научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 90-летию ДГМУ (г. Махачкала, 31 мая 2022 г.);
- XV Международном биотехнологическом Форуме-выставке «РосБиотех – 2021» научная работа «Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии» была отмечена дипломом и удостоена золотой медали Международной биотехнологической выставки «РосБиоТех-2021» им. академика И.Н. Блохиной (председатель Программного

комитета, академик РАН А.Б. Лисицын, г. Москва, Президиум РАН, 26 – 28 апреля 2022 г.);

- IX Республиканской научно-практической конференции «Абусуевские чтения» (г. Махачкала, 2022 г.);

- IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021 г.);

- VI Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины», посвященной 80-летию со дня рождения профессора С.А. Абусуева (г. Махачкала, 20 декабря 2019 г.);

- в Международной научно-практической Конференции «Ожирение: мультидисциплинарный подход к проблеме»;

- II Симуляционный Тренинг по лапароскопической хирургии «Молодые Врачи Азербайджана» при официальном партнерстве Западно-Казахстанского Медицинского Университета и Харьковского Национального Университета им. В.Н. Каразина (г. Баку (Азербайджан), 27-29 ноября 2019 г.).

Полученный патент 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., был отмечен золотой медалью.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий высшей аттестационной комиссии при Минздраве образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты на соискание ученой степени кандидата наук, входящих в WoS и Scopus. Получен патент по теме исследования, удостоенный золотой медали.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная изложена на 134 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их анализ, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных обозначений, список использованной литературы. Список литературы включает 204 источника, в том числе 53 отечественных и 151 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 17 рисунками.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Вопросы эпидемиологии и актуальность проблемы тромботических осложнений в акушерстве

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ), а также потенциально фатальную тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), на протяжении многих десятилетий являются глобальной проблемой современного здравоохранения и ведущей потенциально предотвратимой причиной смертности населения развитых стран. На сегодняшний день ВТЭО находятся на третьем месте в мире по распространенности, уступая только инфаркту миокарда и инсульту, а летальность от ВТЭО в Европе превышает суммарную смертность от рака молочной железы, СПИДа и автокатастроф и более чем в 25 раз превосходит таковую от инфекций, вызванных метициллинрезистентным штаммом золотистого стафилококка [53,54].

Несмотря на активную разработку, широкое внедрение и обновление каждые несколько лет протоколов по первичной профилактике ВТЭО, многие пациенты остаются недиагностированными из-за отсутствия симптомов или диагностика оказывается запоздалой. При этом ВТЭО характеризуются высокой частотой рецидивов. Риск развития ВТЭО растет с увеличением возраста, однако среди женщин репродуктивного возраста риск тромбозов многократно увеличивается во время беременности и в послеродовом периоде. В названные периоды наиболее частыми формами ВТЭО являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Риск ВТЭО оценивается в 1–2 случая на 1000 беременностей (зарегистрированная заболеваемость: 0,025% - 0,1%). Риски примерно в 5 раз выше у беременных женщин, чем у небеременных того же возраста, и возрастают до 20 раз и более в послеродовой период. Частота ВТЭО несколько выше, чем в общей популяции в первом триместре,

увеличивается в большей степени в третьем триместре и достигает пика в первые две недели после родов [17,38,110,153]. Повышенный риск в послеродовом периоде, по-видимому, распространяется на срок до 12 недель, с самым высоким риском в первые 6 недель после родов и меньшим, но все же значительно повышенным риском в послеродовой период от 7 до 12 недель по сравнению с риском через 1 год после завершения беременности. В Российской Федерации смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 тыс. родов и в структуре материнской смертности занимает 6–7-е место [152]. Порядка 80 % случаев ВТЭО во время беременности представлены тромбозом глубоких вен (ТГВ), еще 20–25 % – легочной эмболией. В целом, тромбоз глубоких вен, по-видимому, чаще встречается в дородовой период, тогда как тромбоэмболия легочной артерии чаще встречается в постнатальном периоде и риск увеличивается при проведении операции кесарева сечения. Смертность, связанная с тромбоэмболией легочной артерии, во время беременности составляет около 1 на 100 000 [81,134,161]. Однако важно отметить, что когда ВТЭО диагностируется исключительно на основании клинической оценки, частота заболевания может быть переоценена, например в III триместре беременности отек нижних конечностей, который чаще всего может быть вызван компрессией вен беременной маткой, может быть ошибочно расценен как симптом тромбоза [50]. Частота ВТЭО варьируется в зависимости от различных групп населения и факторов риска. Основные не акушерские факторы риска ВТЭО в общей популяции включают пожилой возраст, переломы нижних конечностей, ортопедическую операцию, серьезную травму, рак и заболевания сердца, однако они редко встречаются у большинства беременных пациенток. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) во время беременности могут быть вызваны рядом факторов, включая кесарево сечение, использование вспомогательных репродуктивных технологий, мертворождение, преждевременные роды, преэклампсия, акушерские кровотечения и послеродовые инфекции. Кроме того, определенные медицинские состояния, такие как сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, системная красная

волчанка и серповидноклеточная анемия, также увеличивают риск ВТЭО в дородовой и послеродовой периоды [167,168,184]. Исследования выявили расовые и этнические различия в эпидемиологии венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у беременных, с повышенной заболеваемостью среди афроамериканских женщин по сравнению с женщинами европеоидной расы.

Учитывая существенную частоту ВТЭО во время беременности, ассоциированную с ними заболеваемость и смертность, а также диагностические трудности, представляется необходимым углубленное понимание патофизиологических механизмов и факторов риска данного патологического состояния. Такое понимание является предпосылкой для совершенствования клинической практики и разработки научно обоснованных стратегий профилактики и терапии ВТЭО у данной группы пациенток [135,152].

## **1.2 Физиологическая гиперкоагуляция во время беременности**

В 1856 году выдающийся немецкий врач и ученый Рудольф Вирхов впервые в медицине описал основные механизмы образования тромбов. К ним относятся повреждение стенки сосуда (точнее, его внутреннего слоя – эндотелия), изменение состава крови (активация коагуляции), и стаз – замедление кровотока. Эти факторы, способствующие тромбообразованию, получившие название «триада Вирхова», реализуются во время беременности. Нормальное течение беременности характеризуется состоянием гиперкоагуляции и гипофибринолиза. Эти гемостатические изменения, направленные на минимизацию интранатальных кровопотерь, парадоксальным образом увеличивают риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Физиологическая активация системы коагуляции во время беременности обусловлена повышением уровней прокоагулянтных факторов (VII, VIII, X, фактора Виллебранда, фибриногена; фибриноген может увеличиваться до 200%, а фактор VII – в 10 раз) и одновременным снижением активности антикоагулянтной и фибринолитической систем. Отмечается существенное снижение активности физиологических

антикоагулянтов, включая протеин S, и приобретенная резистентность к активированному протеину C. Фибринолитическая активность также снижается из-за повышения концентрации ингибиторов активатора плазминогена (PAI-1 и PAI-2) [189]. Функциональность тромбоцитов в период беременности также изменяется. Несмотря на возможное снижение их количества, тромбоциты становятся более чувствительными к стимуляторам, таким как АДФ и тромбин, что приводит к усилению их агрегации (слипания), вероятно, из-за модификации поверхностных рецепторов. Дополнительный протромботический эффект на тромбоциты и эндотелий сосудов оказывают наночастицы, выделяемые плацентарными трофобластическими клетками. Усиленная агрегация тромбоцитов, в сочетании с гипофибринолизом, способствует образованию более устойчивых к растворению фибриновых сгустков. Беременность также сопровождается гормональными изменениями и перестройкой гемодинамики: увеличивается объем циркулирующей крови и снижается общее периферическое сосудистое сопротивление. Повышение уровней эстрогена, прогестерона и релаксина вызывает системную вазодилатацию и увеличение венозной емкости, что приводит к расширению сосудов и замедлению кровотока, что фиксируется доплеровским методом. Это гемодинамическое состояние благоприятствует развитию венозного стаза. Помимо этого, беременная матка сдавливает подвздошные вены и нарушает венозный возврат, что еще больше усугубляет венозное депонирование. Во время беременности происходят и структурные изменения стенки сосуда: увеличивается количество гладкомышечных клеток и снижается содержание эластина, что делает ее более подверженной травмам и последующему тромбозу. Наряду с этим, повышаются уровни эстрогена и прогестерона, которые могут снижать активность антитромбина и стимулировать синтез факторов свертывания, приводя к гиперкоагуляции и активации тромбоцитов. Длительная неподвижность, такая как постельный режим или долгое сидение/стояние, часто наблюдаемая у беременных, еще больше увеличивает риск тромбоза. Все эти факторы в совокупности создают благоприятные условия для образования тромбов. Становится очевидным, что



сочетание общего состояния гиперкоагуляции, повышенной сосудистой проницаемости, венозного застоя, механической компрессии тазовых вен и повреждения эндотелия, связанные с родами, создают высокотромбогенную среду даже во время нормальной, неосложненной беременности [58,100,132,173].

### 1.3 Тромбофилии и беременность

Тромбофилии, как наследственные, так и приобретенные, увеличивают риск тромбозов, особенно во время беременности, приводя к венозным тромбоэмболическим осложнениям (ВТЭО). У людей европеоидной расы они встречаются в 8-15% случаев, являясь вторым по частоте фактором риска ВТЭО в беременность после предыдущих тромбозов. Наследственные тромбофилии обусловлены генетическими дефектами в белках системы свертывания. Наиболее распространенной является мутация фактора V Лейдена (у ~5% европеоидов), нарушающая антикоагулянтную функцию активированного протеина С. Примерно у 2% населения встречается мутация гена протромбина G20210A, ведущая к избытку протромбина. Дефицит антитромбина, протеина С и протеина S – более редкие, но клинически значимые наследственные тромбофилии, связанные с высоким риском ВТЭО и привычным невынашиванием беременности [23,114,131,158]. Ключевую роль в предотвращении тромбообразования играют естественные антикоагулянты. Антитромбин эффективно ингибирует тромбин и другие свертывающие факторы. Параллельно, протеин С и протеин S, действуя как кофакторы, способствуют инактивации факторов свертывания. Дефицит любого из этих естественных защитных механизмов ведет к протромботическому состоянию. У беременных женщин этот риск особенно высок: дефицит может увеличить вероятность венозных тромбозов (ВТЭО) до 30 раз. Согласно результатам некоторых исследований, в зависимости от абсолютного риска развития первичных и рецидивирующих венозных тромбозов тромбофилии можно разделить на состояния высокого риска, умеренного риска и низкого риска. Согласно исследованию М. Makris (2009) тромбофилии подразделяются на

три категории риска. К наиболее опасным (высокий риск) относятся дефициты антитромбина III, протеина С и протеина S. Тромбофилии умеренного риска включают наличие фактора V Лейдена, мутаций гена протромбина, а также дефицит фактора VIII. К группе низкого риска отнесены такие состояния, как нарушения, связанные с фактором XI, фактором IX и гипергомоцистеинемия [65,122].

Риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности существенно зависит от дополнительных факторов: гомо- или гетерозиготности мутаций, а также наличия личного или семейного анамнеза тромбофилии. Чем больше таких критериев присутствует, тем выше риск тромботических осложнений. Например, у беременных с гетерозиготной мутацией фактора V Лейдена, при отсутствии личного анамнеза ВТЭО и пораженных родственников первой степени родства, риск ВТЭО оценивается не выше 5–10 случаев на 1000 родов. Напротив, риск увеличивается до 10%, если присутствует личный анамнез ВТЭО, и до 15/1000 родов с пораженными родственниками первой степени родства. Наконец, гомозиготные беременные женщины без личного анамнеза ВТЭО или пораженных родственников первой степени родства имеют риск 1–2%, тогда как те, у кого анамнез имеет риск 17% [200].

Помимо наследственных тромбофилий, приобретенные тромбофилии также могут увеличивать риск тромбозов во время беременности. Антифосфолипидный синдром (АФС) – это наиболее частая причина тромбофилий, ассоциированных с беременностью. На сегодняшний день патогенез АФС достаточно хорошо изучен. Сосудистые тромбозы при АФС ассоциированы с антифосфолипидными антителами в кровотоке. В частности, антитела к кардиолипину и волчаночному антикоагулянту чаще всего были связаны с тромбоэмболическими событиями в исследованиях. АФС характеризуется соотношением венозного и артериального тромбоза 2:1, при этом тромбозы часто рецидивирующие. Наиболее частым клиническим проявлением АФС являются рецидивирующие тромбозы глубоких вен нижних конечностей. Согласно исследованиям, если первоначальное

тромботическое событие было венозным, 76% рецидивов также будут венозными. Беременность индуцирует гиперкоагуляционное состояние, что ведет к более чем 10-кратному увеличению риска тромбоза, достигающему 60-кратного в послеродовом периоде. У пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС) беременность или прием КОК являются основными триггерами тромботических эпизодов, составляя более половины всех случаев. Даже при проведении тромбопрофилактики, беременные с АФС могут продолжать сталкиваться с тромботическими событиями. Диагностика тромбофилий во время беременности представляет определенные трудности, поскольку стандартные лабораторные тесты могут давать искаженные результаты из-за физиологических изменений гемостаза. Тем не менее, идентификация женщин с тромбофилиями позволяет эффективно планировать профилактические мероприятия, включая антикоагулянтную терапию, как во время беременности, так и после родов. Женщины с личным или семейным анамнезом ВТЭО или выраженным семейным анамнезом тромбозов должны пройти скрининг на наследственные тромбофилии до или на ранних сроках беременности. Женщины с привычным невынашиванием беременности или антенатальной гибелью плода в анамнезе также являются кандидатами на скрининг на антифосфолипидный синдром [71,118,204].

#### **1.4 Влияние ожирения на систему гемостаза и течение беременности**

Согласно национальным клиническим рекомендациям, ожирение — это хроническое, этиологически и клинически гетерогенное прогрессирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и индексом массы тела (ИМТ)  $30 \text{ кг/м}^2$  и более. Оно может быть как самостоятельной нозологической единицей, так и синдромом, сопутствующим другим заболеваниям. Ожирение и связанные с ним метаболические нарушения представляют собой серьезную проблему здравоохранения, поскольку повышают риск развития множества тяжелых заболеваний. Ожирение стало наиболее распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста, причем

рост его распространенности наблюдается как в странах с высоким уровнем дохода, так и в странах с низким и средним уровнем дохода [164]. По оценкам, в мире ежегодно около 39 миллионов беременностей осложняются материнским ожирением, а в некоторых странах предполагаемая распространенность избыточного веса и ожирения во время беременности превышает 60% (Южная Африка 64%, Мексика 65%, США 55%–63%). В России ожирение и избыточная масса тела наблюдаются у 25–37 % женского населения, за последние 10 лет число беременных с ожирением увеличилось вдвое. Самые высокие показатели антенатального ожирения наблюдаются в районах с высоким уровнем неблагополучия, среди матерей старшего возраста и в группах этнических меньшинств. Конечно, общеизвестно, что за последние два-три десятилетия показатели ожирения быстро растут, и беременность все чаще осложняется крайним или патологическим ожирением. Таким образом, материнское ожирение стало одним из наиболее значимых факторов риска в акушерской практике [9,25,32,39,50,78].

Ожирение значительно повышает риск бесплодия, выкидышей, осложнений беременности и родов, а также смерти матери и плода. Эти риски возрастают и при чрезмерном наборе веса во время беременности. Чрезмерный набор веса во время беременности также может подвергнуть последующие беременности риску неблагоприятных исходов. Более выраженный набор веса в интергенетическом периоде также является фактором, определяющим более высокий риск для будущих беременностей [5,29,66,166,202].

Хотя избыточный вес и ожирение значительно увеличивают риск неблагоприятных исходов беременности, важно понимать, что у большинства женщин с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> беременность будет протекать нормально, без осложнений. В крупном исследовании ученые из Канады обнаружили, что среди более, чем 115 000 канадских женщин с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, без сопутствующих заболеваний, почти 60% имели нормальную беременность. Серьезные осложнения беременности встречались относительно редко [76]. Несмотря на то, что ежегодно от этого заболевания страдает значительное число женщин и

существуют серьезные опасения по поводу здоровья населения, риск, которому подвергаются отдельные женщины, живущие с ожирением, остается небольшим.

Индекс массы тела (ИМТ), равный более 30 кг/м<sup>2</sup>, является хорошо известным фактором риска тромбозов и особенно предиктором развития инфаркта миокарда, независимым от пола, возраста и этнического происхождения. Эффективная профилактика и терапия тромбозов у пациентов с ожирением ограничена в связи с недостаточным пониманием патогенетических протромботических механизмов и отсутствием адекватной антикоагулянтной терапии у данной популяции больных (Рисунок 1). Ожирение ассоциируется с генерализованной дисрегуляцией метаболизма, приводя к развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, нарушению регуляции артериального давления и повышению риска развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеванию почек и раку [4,6,13]. Среди мириады метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, выделяют два основных механизма развития тромбозов: хроническое воспаление и повреждение фибринолиза.

Уже общеизвестным является тот факт, что ожирение – это системное провоспалительное нарушение. Триггером хронического воспаления являются провоспалительные цитокины, которые секретируются адипоцитами и приводят к активации макрофагов в жировой ткани. Активированные макрофаги взаимодействуют с адипоцитами и преадипоцитами, приводя к дальнейшему увеличению секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6, интерлейкин-1 $\beta$ , усугубляя провоспалительный статус в разных органах и тканях [78,97,99,177,183].



Рисунок 1 - Патогенез оксидативного стресса в организме матери и плода

Накопленные жировые клетки могут производить адипокины в избыточном количестве, которые в свою очередь высвобождают провоспалительные цитокины, запускающие воспалительную реакцию [12,86,160]. В результате люди с ожирением, как правило, остаются в состоянии хронического слабовыраженного воспаления. Воспаление и хемокины, продуцируемые жировой тканью, активируют эндотелиальные клетки. Эта активация проявляется в экспрессии молекул адгезии, что приводит к пролиферации и миграции лейкоцитов, способствуя повышению тромбоэмболического потенциала. При длительном воздействии медиаторов воспаления на эндотелий активация и повреждение эндотелиальных клеток вызывают патологическую реакцию даже на обычные стимулы, проявляющуюся вазоконстрикцией, тромбообразованием, усиленной клеточной пролиферацией, гиперкоагуляцией с отложением фибриногена, нарушением микроциркуляции. Длительное воздействие раздражающих стимулов приводит к хронизации процесса и необратимым изменениям. Таким образом, хроническая активация эндотелия формирует "порочный круг", приводя к эндотелиальной дисфункции [52].

Дисфункция эндотелия характеризуется стойким изменением структуры и функциональной активности эндотелия, приводящим к нарушению регуляции

сосудистого тонуса, увеличивая риск тромбозов и других осложнений, а также снижая способность сосудов выдерживать окислительный стресс [8]. Окислительный стресс также повышает проницаемость сосудов.

Недавние исследования связывают эндотелиальную дисфункцию с нарушением регуляции некодирующих РНК (миРНК, lncRNA) и изменениями в сетях регуляции генов. Эти события приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, частично опосредованной активированными моноклеарными клетками ROS [116,178].

Эндотелиальная дисфункция, признанное явление, оказывает влияние на проницаемость эндотелиального барьера, ключевого компонента, участвующего в воспалительной реакции, которая играет ведущую роль в инициировании сосудистой патологии, в том числе и тромбообразования. Согласно исследованиям, основным этиологическим фактором, лежащим в основе гипертонии, старения, атеросклероза, инсульта, венозного тромбоза, заболеваний сердца, диабета и гиперплазии интимы, является воспалительная реакция, проявляемая эндотелиальными клетками, что и наблюдается при ожирении. Эндотелиальная дисфункция, которая приводит к дисбалансу между различными факторами, участвующими в расслаблении и сокращении, коагуляции и антикоагуляции, а также воспалении и противовоспалительном действии, может играть существенную роль в патогенезе ВТЭО [95,193].

Тромбоциты играют важную роль в гемостазе и тромбозе. Поэтому они должны оставаться в состоянии покоя и активироваться только при повреждении сосудов. При активации тромбоциты вырабатывают и высвобождают множество протромботических веществ из своих гранул, например фактор свертывания крови V, фибриноген и Фактор Виллебранда являются примерами этих молекул [137]. У пациенток с ожирением и метаболическим синдромом тромбоциты часто находятся в гиперактивированном состоянии, когда определяются повышенные уровни фибриногена, PAI-1, тромбина, фактора Виллебранда, фактора VII и других факторов свертывания, а также значительная агрегация тромбоцитов [96]. Конкретные отклонения включают высокие уровни тканевого фактора, фактора

VIII, фибриногена и ингибитора активности активатора плазминогена типа 1 [191]. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом изначально наблюдается сниженная эффективность аспирина и повышенная реактивность тромбоцитов, что предрасполагает к развитию атеротромботических заболеваний. Более того, увеличение концентрации цитозольного кальция также стимулирует реактивность тромбоцитов, а высокий уровень лептина в крови вызывает повышенную агрегацию тромбоцитов. Общим эффектом этих аномалий является повышенная адгезия и активация тромбоцитов [136].

Многие данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс регулирует различные элементы тромботических процессов, включая активацию тромбоцитов [188]. Состояние тромбоцитов или сосудов, эндогенные или экзогенные антиоксиданты и продукция реактивных форм кислорода и азота являются потенциальными факторами тромбоцит-зависимого развития тромба [102]. Параметры и процессы, которые управляют синтезом и метаболизмом супероксида и оксида азота, могут изменять активность тромбоцитов и образование тромбов [171]. Нормальная активация тромбоцитов может вызывать сдвиг в состоянии окисления-восстановления. Уровень дисульфида глутатиона повышается, а потребление кислорода увеличивается с агрегацией тромбоцитов. Условия, которые вызывают окислительный стресс, но не вызывают ярко выраженную реакцию агрегации, потенциально могут быть протромботическими. Тромбоциты необходимы для гемостаза, а аномалии их активации или гиперагрегации могут играть роль в патофизиологии состояний, включая выкидыш и тромбоз без известной причины [106].



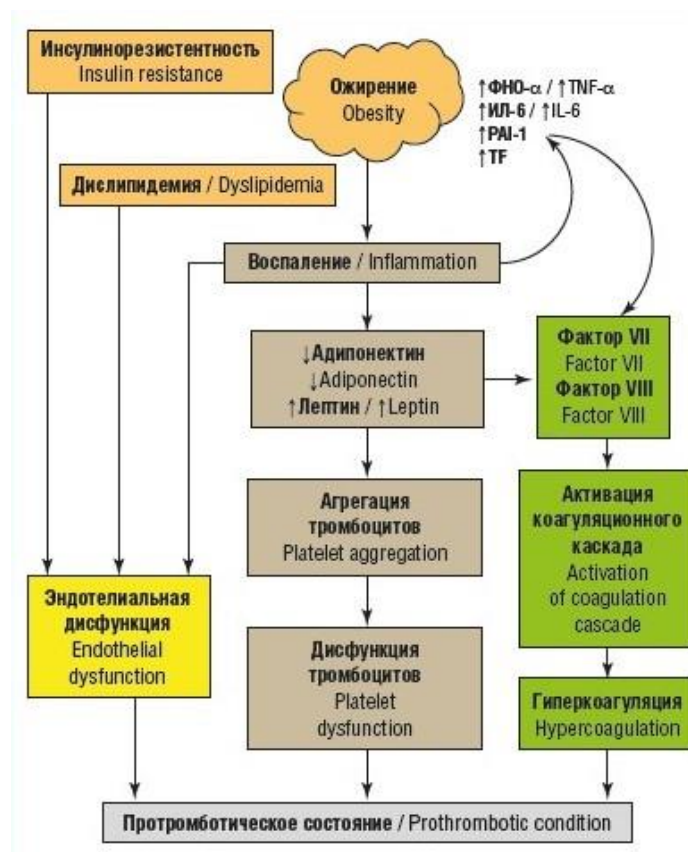


Рисунок 2 – Патогенез развития протромботического состояния при ожирении и метаболическом синдроме

Выкидыш все чаще связывают с гиперагрегацией тромбоцитов, также известной как синдром липких тромбоцитов. Наблюдения, полученные в исследованиях на людях и животных, позволяют предположить, что адаптация маточно-плацентарных сосудов к беременности включает функциональные изменения как в клетках гладкой мускулатуры сосудов, так и в эндотелиальных клетках. Однако функциональная адаптация маточных артерий нарушается в случае эндотелиальной дисфункции, что в сочетании с нарушениями коагуляции, плацентарной перфузии и турбулентным потоком крови может увеличивать риск маточно-плацентарного тромбоза (Рисунок 2) [7,41,95,107,118,176].

ИМТ женщины является известным фактором, определяющим риск спонтанного выкидыша в первом триместре беременности [82,173]. В различных исследованиях описано повышение риска выкидыша от 8% у женщин с избыточным весом (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) до 26% у женщин с ожирением.

Среди пациенток клиник ВРТ риски выкидыша при ожирении более высоки [60,89].

Было показано, что чрезмерный набор или потеря веса во время беременности повышают риск мертворождения [108,186]. Однако, исследования показывают, что умеренное снижение веса во втором триместре у женщин с ожирением до беременности может снизить этот риск на 14%. Тем не менее, большинство исследований подтверждают повышенный риск мертворождения при беременности, осложненной избыточным весом или ожирением. Систематический обзор и метаанализ, включавшие более 16 000 случаев мертворождения в 38 исследованиях, пришли к выводу, что при каждом увеличении ИМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> сверх идеального диапазона вероятность мертворождения увеличивалась на 24% (OR = 1,24, 95% CI = 1,18–1,30) [126,155,179,202].

Морбидное ожирение является фактором риска материнской смертности в перинатальном периоде. М. Knight и соавт. (2019) проанализировали истории болезни 209 женщин Великобритании, которые умерли во время беременности и в течение 6 недель после родов в период с 2015 по 2017 год [173]. Сердечно-сосудистые осложнения были самой большой причиной материнской смертности, и 55% таких смертей произошли у женщин с избыточным весом или ожирением. Аналогичная оценка материнской смертности во Франции (2013–2015 гг.) пришла к выводу, что избыточный вес увеличивает риск смерти на 60%, а ожирение более чем в три раза, особенно в отношении сердечно-сосудистых смертей. По данным отечественного исследования, проведенного в Кемеровской области, выявлено что 47,7% женщин, погибших во время беременности, родов и в послеродовом периоде в 1998–2008 гг., страдали от ожирения в отличие от near miss, среди которых доля пациенток с ожирением составляла лишь 4% [3,42,137,172,175].

Женщины с избыточным весом или ожирением, как правило, подвержены более высокому риску всех осложнений беременности. Основные осложнения включают гестационный сахарный диабет и преэклампсию, оба из которых представляют значительный риск смертности для матери и ребенка. Менее

серьезные осложнения наблюдаются у большого количества беременных женщин и включают изжогу, дисфункцию лонного сочленения, более высокий риск преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки роста плода, асфиксии, дистонии плечиков, кесарева сечения [3,145,159].

Избыточный вес и ожирение являются установленными факторами риска гипертензивных расстройств во время беременности. В большом когортном исследовании S. Relph и соавт. (2021) наблюдали, что данное состояние развивалось только у 2,6% женщин с нормальным весом, тогда как у женщин с избыточным весом его частота составила 4,7%, 7,8% у женщин с ожирением и более 10% у женщин с морбидным ожирением [76]. Исследование, в котором моделировались факторы риска гестационной гипертензии, пришло к выводу, что ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> оказался самым большим независимым предиктором развития гестационной артериальной гипертензии [76,169]. Избыточный вес и ожирение являются следующими по значимости факторами риска преэклампсии после генетических и повышают вероятность развития преэклампсии из-за развития инсулинорезистентности и системного провоспалительного состояния в результате выработки цитокинов из жировой ткани. Анализ четверти миллиона родов в Финском регистре рождений показал, что среди женщин в возрасте до 35 лет избыточный вес увеличивает риск преэклампсии на 49%, тогда как ожирение увеличивает риск в 2,45 раза. У женщин старшего возраста риск был значительно выше. Систематический обзор, проведенный X.J. He и соавт. (2020), показал, что избыточный вес (OR = 1,71, 95% CI = 1,52–1,91) и ожирение (OR = 2,48, 95% CI = 2,05–2,69) являются основными факторами риска преэклампсии [105,154].

Связь между ожирением и ГСД на сегодняшний день хорошо документирована. Систематические обзоры и метаанализы исследований случай-контроль и когортных исследований показывают, что ожирение увеличивает риск более чем в три раза, и что избыточное висцеральное и центральное ожирение являются более значимыми факторами риска, чем общее ожирение. Как ИМТ до беременности, так и ИМТ на ранних сроках беременности и избыточная прибавка массы тела во время беременности связаны с риском ГСД [60,93,164].

Ожирение и избыточная прибавка массы тела в беременность прямо или косвенно увеличивают риски осложнений перед, во время и после родов. Такие состояния как преэклампсия и гестационный сахарный диабет косвенно увеличивают вероятность преждевременных родов и родоразрешения путем кесарева сечения. Прямым образом, роды осложняются дисфункцией матки и повышенной осторожностью со стороны медицинских работников, которые ведут роды у женщин с ожирением. Роды у женщин с избыточным весом и ожирением чаще осложняются первичной и вторичной слабостью родовой деятельности. Исследования на животных показывают, что это является следствием сниженной экспрессии сократительных белков матки и выработки простагландинов, вызывающих роды. В результате, таким женщинам чаще требуется индукция родов. Однако индукция часто бывает менее успешна, чем среди женщин с нормальной массой тела, и женщины с ожирением более чем в три раза чаще, чем женщины с нормальным весом, нуждаются в экстренном кесаревом сечении после индукции [69,83,127,128]. Вмешательство в роды в целом более вероятно у женщин с ожирением, у которых вероятность спонтанных вагинальных родов ниже, чем у женщин с нормальным весом. Также у женщин с ожирением восстановление после кесарева сечения происходит медленнее, а хирургические осложнения более вероятны [75,80,126].

Ожирение является одним из основных факторов риска послеродового кровотечения. L. Thies-Lagergren и соавт. (2021) проанализировали данные о более чем 400 000 беременностей в Шведском реестре рождений [56]. Более высокий риск потери крови, превышающей 1 литр в течение 2 часов после родов, был отмечен у женщин с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>. Аналогичным образом, в исследовании R. Dalbye и соавт. (2021) был выявлен более чем в два раза больший риск послеродового кровотечения у женщин с ожирением [125]. Частично этот риск обусловлен большим весом при рождении и большей окружностью головы у детей женщин с ожирением, что приводит к разрывам [54,125]. Кроме того, ожирение способствует нарушению лактации. Так, по данным A.M. Stuebe и соавт. (2014) при нормальном ИМТ расстройства лактации встречаются у 9 из 100

женщин (95%-ный ДИ: 8–10), при избытке массы тела — у 13 из 100 (95%-ный ДИ: 12–14), при ожирении — у 14 из 100 (95%-ный ДИ: 13–16) [155]. Согласно исследованию N.E. Marshall и соавт. (2019), к 6 месяцам после родов увеличение ИМТ матери до беременности было достоверно связано с более ранним прекращением лактации [109,157].

Осложнения беременности, такие как преждевременные роды, низкий вес при рождении, гестационная гипертензия и преэклампсия, признаны факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. Более того, последние исследования указывают на межпоколенческую передачу этого риска: у детей, рожденных от матерей с такими осложнениями, вероятность раннего развития ССЗ выше, чем у детей, чьи матери имели неосложненное течение беременности. Ожирение до беременности является ключевым модифицируемым фактором риска развития неблагоприятных исходов беременности. Учитывая растущую распространенность ожирения в России и во всем мире, особенно среди молодых женщин репродуктивного возраста, важно определить тенденции в материнском ожирении и его связь с неблагоприятными исходами гестации. Согласно данным исследований, рост показателей ИМТ женщин репродуктивного возраста в прекоцепционный период является движущей силой неблагоприятных тенденций в частоте осложнений беременности, в отличие от таких немодифицируемых факторов риска как возраст и отложенное материнство. Устранение основных социальных детерминант здоровья также необходимо для улучшения кардиометаболического здоровья и обратимости вспять современных неблагоприятных тенденций в показателях частоты осложнений гестации [73,150,156,192].

### **1.5 Проблемы профилактики тромботических осложнений во время беременности**

Многочисленные исследования подтверждают, что беременность ассоциирована с повышенной частотой венозных тромбоэмболических

осложнений (ВТЭО) вследствие задействования разнообразных патогенетических механизмов [16,63,181]. Идентификация женщин с повышенным риском ВТЭО имеет первостепенное значение для предотвращения тромбоэмболических осложнений во время беременности и снижения материнской и младенческой смертности. Среди факторов риска, связанных с беременностью, выделяют преждевременные роды, преэклампсию, кесарево сечение, использование вспомогательных репродуктивных технологий, мертворождение, акушерские кровотечения и послеродовые инфекции. Кроме того, к предрасполагающим перинатальным заболеваниям, повышающим риск ВТЭО, относятся сахарный диабет, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника и серповидноклеточная анемия. Ожирение, в то время как не всегда связано с дородовыми ВТЭО, ассоциируется с более частым послеродовым тромбозом у пациенток с ИМТ выше 35, особенно при наличии проблем с мобильностью и сниженной функциональной способности [54,167]. Разумным подходом является разделение факторов риска на слабые и умеренные, основываясь на том, относятся ли они к послеродовому или перинатальному периоду. Согласно существующей литературе, предшествующий тромбоз в анамнезе является одним из наиболее значимых факторов риска, особенно когда он был спонтанным [185,200]. Многие независимые факторы риска ранее осложняли связь между кесаревым сечением и ВТЭО. В больших когортных исследованиях было выявлено, что кесарево сечение несло повышенный риск независимо от того, проводилось ли оно при наличии (aOR 3,7) или при отсутствии (aOR 3,11) родов после поправки на вмешивающиеся факторы. Однако в норвежском исследовании проведение кесарева сечения без осложнений не было связано с повышенным риском после статистической поправки на осложнения. Остается неясным, связано ли кесарево сечение с более высокой частотой ВТЭО или это можно отнести к причинам, приведшим к кесареву сечению, или к основным осложнениям, таким как обширная кровопотеря или инфекция [134,146,196,198].

Признаки и симптомы ВТЭО у беременных схожи с таковыми у небеременных, но имеют свои особенности при тромбозе глубоких вен (ТГВ) и

тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). К ним относятся: одышка, тахикардия, боль или отек в ногах, дискомфорт в области таза и боль в груди. Наиболее частым симптомом является одышка (34,7%), за ней следуют тахикардия (30,4%), боль в ногах или слабость (9,6%) и боль в груди (13%) [129]. Следовательно, необходимо ясно понимать, как изменяется точность интерпретации общих симптомов или результатов в дородовом и послеродовом периодах. Одышка, тахикардия и отеки нижних конечностей, имитирующие симптомы ТЭЛА, могут наблюдаться во время беременности как следствие физиологических адаптаций. Эти факторы усложняют клиническую оценку наличия ТЭЛА. Исследование D. Vargias и соавт. (2022) подчеркивает, что синусовая тахикардия, обычно воспринимаемая как физиологическая во время беременности, может сигнализировать о неблагоприятных исходах [79]. Результаты исследования Dіrer среди беременных и родивших женщин указывают на сложность клинической диагностики ТЭЛА. Было отмечено, что симптомы, такие как острая боль в груди (52%), одышка (54%), сердцебиение (13%), кашель (8%) и обмороки (5%), проявлялись схожим образом как у пациенток с подтвержденной ТЭЛА, так и у тех, у кого диагноз не был установлен. Это подтверждает, что определение ТЭЛА исключительно на основе клинической картины у беременных женщин является непростой задачей [79,182]. Анализы на D-димер обычно используются у небеременных пациенток для исключения ВТЭО, в основном ТЭЛА, но значимость D-димера среди беременных пациенток все еще остается спорной. Одной из проблем является то, что уровни D-димера увеличиваются с гестационным возрастом, что приводит к снижению специфичности для ВТЭО. Диагностику затрудняет отсутствие специфичных для беременности инструментов для оценки риска пациенток и определения вероятности тромбоэмболии до проведения исследований. Более того, физиологическое повышение D-димера во время беременности порождает неопределенность в отношении его пороговых значений, что усложняет диагностический процесс. M. Bellesini и соавт. (2021) рассмотрели эти проблемы, продемонстрировав высокую чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата теста

99,5% (95% ДИ, 95,0–100,0;  $I^2$ , 0%) и 100% (95% ДИ, 99,1–100,0;  $I^2$ , 0%) соответственно для тестирования на D-димер. Следует отметить, что оценки чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата теста в отдельных исследованиях были близки к 100% с низким уровнем гетерогенности [88]. Эти результаты согласуются с чувствительностью, наблюдаемой в общей популяции, что подтверждает целесообразность использования теста на D-димер для исключения ВТЭО у беременных женщин, не относящихся к группе высокого риска, что позволяет избежать компьютерной томографической ангиографии легочных артерий у 32-65% пациенток, в зависимости от триместра беременности, без ущерба для безопасности [151]. Однако, исследование DIPER показало очень низкую специфичность исследования уровня D-димера, некоторые авторы поставили под сомнение безопасность исключения ТЭЛА на основании отрицательного результата исследования на D-димер во время беременности [170,182].

Несмотря на предыдущие отрицательные исследования, не рекомендуемые этот метод диагностики, недавние данные привели к тому, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 года рекомендуется рассмотреть возможность измерения D-димера для исключения ТЭЛА у беременных или послеродовых пациенток (класс IIa, уровень B) [54,88,151,182].

Несмотря на обширные усилия по выявлению беременностей с высоким риском на основании наличия сопутствующих заболеваний, у многих семей со склонностью к ВТЭО стандартные семейные факторы риска не выявляются. Люди, имеющие родственников первой степени родства с тромбоэмболией в анамнезе, подвержены повышенному риску независимо от известных наследственных факторов. Это говорит о существовании пока неизученных генетических факторов риска. Недавно были опубликованы исследования ассоциаций по всему геному по ВТЭО. Это могло бы пролить свет на генетические причины ВТЭО, связанных с беременностью. В подробном обзоре, посвященном новой области не кодирующих РНК, проведенном D. Varras и соавт. (2023), среди прочих маркеров, связанных с сердечно-сосудистыми



заболеваниями, идентифицированы EV-lncRNA, связанные с тромботическими рисками [200]. В норвежском клиническом исследовании случай-контроль обнаружены новые ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP): семнадцать SNP и один SNP, принадлежащий гену, кодирующему Р-селектин, были связаны с послеродовой ВТЭ [57,85].

Особую сложность представляет лечение тромбозов и тромбозмболий во время беременности, поскольку приходится искать тонкий баланс между необходимой антикоагулянтной терапией и ее потенциальным неблагоприятным воздействием на развивающийся плод. Антикоагулянтная терапия является обязательным компонентом лечения ВТЭО в период беременности. Выбор конкретного антикоагулянта диктуется несколькими ключевыми факторами, включая локализацию и тяжесть тромбоза, срок беременности и потенциальные риски для плода. Существует несколько вариантов антикоагулянтной терапии — низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированные гепарины (НФГ) и варфарин, который является препаратом выбора у беременных женщин с протезированными клапанами сердца. Применение НМГ в сочетании с низкими дозами варфарина в первом триместре может снизить риск осложнений для матери при сохранении сравнимых показателей для плода у пациенток с протезированными сердечными клапанами [84]. Более того, не смотря на возможный тератогенный эффект, продолжение приема варфарина в течение первого триместра беременности рассматривается как разумный подход Американским кардиологическим советом, Американской кардиологической ассоциацией и Европейским обществом кардиологов. Согласно современным рекомендациям, низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются предпочтительным выбором для первичной профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности, опережая нефракционированный гепарин (НФГ). Доказательная база, основанная на рандомизированных исследованиях у небеременных женщин, подтверждает, что НМГ либо равноценны, либо превосходят НФГ по своей эффективности [101,118,123]. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) безопасны для младенцев

при грудном вскармливании, поскольку их выделение с грудным молоком минимально, что позволяет применять их в послеродовом периоде. По сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ также имеют более низкий профиль побочных эффектов, включая меньший риск кровотечений, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, остеопороза и аллергических реакций.

В отличие от НФГ, который требует внутривенного введения (непрерывного или подкожного) с необходимостью мониторинга активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и коррекции дозы на основе веса пациента, НМГ вводятся подкожно, как правило, дважды в день, без необходимости мониторинга. Текущая продолжительность лечения НМГ во время беременности составляет от трех до шести месяцев [53,61,195]. Помимо антикоагулянтной терапии, возможно проведение немедикаментозной профилактики ВТЭО во время беременности. Для профилактики тромботического синдрома, а также для облегчения отека ног и сопутствующих болевых симптомов во время беременности рекомендуется ношение компрессионных чулок в дневное время, с обязательным снятием на ночь. Важной составляющей профилактики является раннее и частое вставание, способствующее предотвращению венозного застоя и снижению риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Следует избегать длительного постельного режима, если он не обусловлен медицинскими показаниями. В случаях рецидивирующей ВТЭО, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, или при наличии противопоказаний к ней, могут рассматриваться фильтры нижней полой вены. Однако их применение требует тщательного взвешивания потенциальных рисков и преимуществ. Тромболитическая терапия, направленная на растворение тромбов (с использованием таких препаратов, как тканевой активатор плазминогена или стрептокиназа) для восстановления кровотока, является крайней мерой лечения [69,104,133]. Значительная проблема тромболитической терапии во время беременности связана с ее воздействием на мать (например, обильное кровотечение) и на плаценту (например, преждевременные роды, отслойка плаценты). Проведение успешной

тромболитической терапии во время беременности с сохранением здоровья плода является возможным, но крайне редким явлением. Большинство задокументированных случаев связано с применением стрептокиназы. Исходя из этого, существующие руководства рекомендуют тромболитическую терапию во время беременности только при наличии жизнеугрожающих состояний, таких как массивное тромбоэмболическое поражение легких (ТЭЛА) с рефрактерными кардиореспираторными нарушениями [103,190,198].

Дозирование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у беременных для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) является предметом частых обсуждений. В акушерской практике для оценки эффективности и безопасности тромбопрофилактики НМГ исследователями выделены четыре ключевых критерия: риск тромбоэмболических осложнений, риск массивных кровотечений, комплаентность (приверженность) пациентов к длительной терапии и необходимость лабораторного контроля. Эти аспекты имеют особое практическое значение. Дискуссии относительно адекватности профилактических доз антикоагулянтов ведутся уже несколько десятилетий.

Беременным женщинам с ВТЭО требуется тщательное наблюдение для оценки ответа на лечение, предотвращения рецидива ВТЭО и управления потенциальными осложнениями. В целом, мнения экспертов разнятся, следует ли беременным женщинам, получающим антикоагулянтную терапию, регулярно контролировать параметры коагуляции. Многие международные эксперты считают рутинный контроль анти-Ха активности нецелесообразным. Они полагают, что лабораторные показатели не всегда коррелируют с клиническим исходом. В частности, J.R. van Lennep и соавторы (2011) подчеркивают, что приоритет следует отдавать клинической картине, а не лабораторным данным. Несмотря на исследовательский интерес к последним, для пациента и врача ключевым является именно клинический исход [121]. Тем не менее, контроль анти-Ха активности может быть оправдан в определенных ситуациях. Его целью является снижение риска побочных эффектов, в частности, массивных кровотечений, особенно у пациентов с ожирением. Кроме того, мониторинг анти-

Ха активности может быть полезен для коррекции дозирования НМГ, особенно при применении промежуточных и терапевтических доз [62,198]. Согласно «Краткому алгоритму диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности» (2022), разработанному российскими экспертами на основе исследования Highlow, беременным с высоким риском тромбозов требуется более высокая доза НМГ, чем стандартная профилактическая [18]. К таким группам относятся женщины с тяжелыми формами генетической тромбофилии (например, выраженный дефицит антитромбина III, протеина C, гомозиготные или мультигенные мутации факторов V Leiden и/или протромбина G20210A) или тромботическим антифосфолипидным синдромом (при наличии двух или трех критериальных антител). Исследование Highlow оценивало эффективность и безопасность низких фиксированных и промежуточных (адаптированных по массе тела) доз НМГ для вторичной профилактики ВТЭО у женщин с отягощенным анамнезом [18]. Им показаны промежуточные, а иногда и терапевтические дозы препарата, особенно во второй половине беременности. Фиксированная низкая доза НМГ в течение всей беременности для таких пациенток недостаточна. Беременные с морбидным ожирением также попадают в когорту пациенток, которым необходимы промежуточные дозы НМГ [112,120].

Согласно литературным источникам, ожирение является фактором риска не только акушерских осложнений беременности, но и повышает риск тромбоза, в особенности у пациенток с тромбофилиями.

В связи с этим открываются новые перспективы в ведении беременности высокого риска и профилактике акушерских и тромботических осложнений у данной популяции женщин [37,48].

Поиск предикторов нарушений материнско-фетальных взаимодействий с ранних сроков гестации не теряет своей актуальности. Выявление биологических маркеров с высокой прогностической значимостью в отношении реализации патологических состояний при беременности является одним из резервов снижения частоты перинатальной заболеваемости и ранних репродуктивных

потерь, не связанных с хромосомными аномалиями плода [111,124,133,180].

### **1.6 Тромбофилии и ожирение в Республике Дагестан**

Дагестан, регион площадью чуть более 50 тысяч км<sup>2</sup>, отличается удивительным этнолингвистическим многообразием. Здесь проживает свыше 30 коренных народностей, языки которых относятся к разным группам, включая тюркскую. Это составляет примерно треть всего этнолингвистического и историко-культурного богатства России. Расположение Дагестана в четырех вертикальных эколого-географических зонах Кавказских гор привело к формированию многочисленных изолированных горных сообществ. В этих изолятах действовали специфические микроэволюционные факторы: дрейф генов, эффект основателя, ограниченный поток генов между популяциями, высокая частота близкородственных браков. Благодаря географической изоляции, в Дагестане могли сохраниться популяции, являющиеся прямыми потомками древнего населения Передней Азии и/или Европы, в то время как в других регионах эти группы давно ассимилировались. Поэтому Дагестан можно считать естественной лабораторией для геномных исследований, позволяющих изучать фундаментальные вопросы этногенеза и решать прикладные задачи в области медицины [27].

По данным литературы, наследственные тромбофилии у народов Дагестана встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Так, например, Мутация FV Leiden, встречается в среднем у 20% населения республики. Исследования этнических групп Дагестана выявили существенные различия в частоте этой мутации. У табасаранцев и цахурцев она достигает 33%, что почти в 10 раз превышает показатели в европейских популяциях (1-4%). У лезгин частота мутации FV Leiden значительно ниже — 9%. Высокая распространенность данной мутации в Дагестане указывает на повышенный риск тромбозов, особенно после операций, во время беременности и при приеме гормональных контрацептивов [33,34,194].

Исследование полиморфизма генов, связанных с риском тромбофилии с учетом этнических особенностей, выявило, что у женщин Северо-Кавказской языковой семьи чаще встречаются определенные аллели. К ним относятся: аллель F7 свертывания крови с мутацией G10976A (Arg353Gln) и генотип G/A ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 4,58$ ); а также ингибитор активатора плазминогена (PAI-I-серпин) с мутацией 5G(675)4G. Важно отметить, что гомозиготный генотип 4G/4G наблюдался чаще (10% исследованных женщин), чем гетерозиготный 5G/4G (7%). Генотип 4G/4G, в свою очередь, ассоциирован с более высоким риском тромбозов и развитием тяжелой преэклампсии по сравнению с генотипом 5G/4G [29].

В 2006 году в Республике Дагестан было проведено исследование эпидемиологии ожирения по критериям ВОЗ, охватившее случайную выборку из 1500 человек (33,3% мужчин, 66,7% женщин) в возрасте 14–79 лет (средний возраст 34 года). Согласно полученным данным, избыточная масса тела была выявлена у 27,7% участников, а ожирение — у 14,5%. Распространенность ожирения среди мужчин составила 11,5%, а среди женщин — 16,1% ( $p = 0,0013$ ). Авторы исследования подчеркивают, что выборка не являлась репрезентативной по национальному составу и административно-территориальной принадлежности. Тем не менее, при анализе распространенности ожирения среди различных национальностей было установлено, что оно чаще встречалось у лиц русской национальности (22,8%), в то время как у коренных народов Дагестана этот показатель варьировался от 7,3% до 18,1%. Согласно данным от 2018 года, число лиц с ожирением в Республике Дагестан выросло на 13% по сравнению с прошлыми годами. На сегодняшний день распространенность ожирения во всех регионах России продолжает расти, что соответствует в том числе и общемировой ситуации [1,35].

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы исследования

Объектами исследования являлись 252 беременных женщин фертильного возраста, поступившие на стационарное лечение в ГБУ РД «Родильный дом №2 им. Р.А. Каримова» (г. Махачкала, Республика Дагестан) с I по IV кварталы 2020-2022 гг. Произведена оценка основных патологий, данные лабораторных и инструментальных исследований. 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.

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.

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 ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) и генетическими и/или приобретёнными формами тромбофилии (включая антифосфолипидный синдром).

#### **Группа 2:**

1. Добровольное информированное согласие больного на исследования.
2. Беременные с ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) без выявленных генетических и приобретенных 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 C <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) [144].



### **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 акушерскими осложнениями беременности и родов, такими как преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода, плацентарные нарушения, преждевременные роды, выкидыши, кровотечения 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

осуществлялась в ООО «Центр современной медицины» (г. Махачкала, РФ), в ГБУ МРД №2 им. Каримова, отделение женской консультации №4 (г. Махачкала, РФ).

Графическая схема дизайна исследования представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Дизайн исследования

## 2.2 Методы 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 и так далее).
2. Общеклинические методы исследования (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, 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. Геномная ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции по Мэтью (Mathew, 1984). Анализ заявленных полиморфных вариантов генов у пациентов и здоровых индивидов проведен методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе детектирующем «ДТ-Лайт» (компания-производитель «ДНК-Технология», РФ) (Таблица 1). Для детекции в режиме Real-time использовался набор реагентов (компания-производитель «ДНК-Технология», РФ).

Таблица 1 - Локусы генов, по которым производилось исследование

SNP ID	Ген, Локализация	Белковый продукт
rs20210	<i>F2</i>	Протромбин (фактор II свертывания крови)
rs1691	<i>F5</i>	Проакцелерин (фактор V свертывания крови, Лейден мутация)
rs-455	<i>FGB</i>	Фибриноген (I фактор свертывания крови)
rs675	<i>PAI-1</i>	Ингибитор активатора плазминогена (SERPINE1)

Вышеуказанный прибор отличают следующие основные преимущества:

- а) совместимость с автоматизированными системами пробоподготовки;
- б) совместимость с лабораторными информационными системами (ЛИС);
- в) открытая система, допускающая использование наборов реагентов разных производителей;
- г) простота и гибкость настроек;
- д) возможность управления несколькими приборами с единственного управляющего компьютера;

е) возможность организации комплекса из нескольких приборов на небольшой площади.

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

Забор крови осуществляется в амбулаторных условиях в вакуумные пробирки. Полученный материал исследовался методом иммуноферментного анализа (ИФА), благодаря добавлению меченного реагента, который, специфически связываясь только с исследуемым веществом, окрашивался. Интенсивность окраски пропорциональна количеству определяемого вещества в сыворотке крови.

Исследовали концентрацию следующих белков (Таблица 2).

Таблица 2 – Исследованные белковые биомаркеры

Белковый продукт	Функция
Антитромбин III (АТ III)	<p>Антитромбин – это белок, (витамин К - независимый гликопротеин) состоящий из 432 аминокислот и относящийся к семейству серпинов, которые являются ингибиторами активности сериновых протеаз. В нормальных условиях антитромбин помогает поддерживать жидкое состояние крови и предотвращает образование тромбов вне зоны повреждения. Антитромбин блокирует активность различных факторов свертывания крови, в том числе тромбина (фактора IIa), фактора Xa, а также фактора VIIa, IXa, XIa, XIIa, калликреина и плазмина, образуя с ними устойчивые комплексы. Дефицит антитромбина повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.</p> <p>Определение концентрации АТ III в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа, производитель реактивов – Вектор Бест (Россия). Референсные значения: 83–128 %</p>
Протеин С	<p>Протеин С – это белок, который синтезируется в печени и циркулирует в крови в неактивной форме. При активации процесса свертывания он превращается в активную форму – активированный протеин С (aPC). aPC – это фермент (трипсиноподобная протеаза), который играет важную роль в регуляции свертывания крови, являясь одним из ключевых ингибиторов этого процесса. Определение концентрации протеина С в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа, производитель реактивов – Вектор Бест (Россия). Референсные значения: 60 (70) -140% или 2,8 - 5,7 мг/л.</p>

## Продолжение таблицы 2

Белковый продукт	Функция
Протеин S	<p>Протеин S – это белок, который циркулирует в крови и препятствует чрезмерному свертыванию крови (антикоагулянт). Он синтезируется в печени, клетках сосудистой стенки (эндотелиальных клетках) и в мегакариоцитах (клетках, которые образуют тромбоциты). Для его синтеза необходим витамин K. Протеин S существует в крови в двух формах: свободной (около 40% от общего количества) и связанной с белком C4b-binding Protein (около 60%). Соотношение этих форм регулируется количеством белка C4b-binding Protein. Только свободная форма протеина S обладает антикоагулянтной активностью.</p> <p>Свободный протеин S ускоряет распад активированных факторов свертывания V и VIII с помощью протеина C, что препятствует образованию тромбов. Таким образом, протеин S играет важную роль в предотвращении образования избыточного количества тромбов: при его дефиците баланс в системе свертывания крови смещается в сторону повышенной свертываемости (гиперкоагуляции). Дефицит протеина S может быть как врожденным, так и приобретенным.</p> <p>Определение концентрации протеина S в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа, производитель реактивов – Вектор Бест (Россия). Референсные значения: от 54 до 125% (во время беременности референсные значения меняются).</p>

## Продолжение таблицы 2

Белковый продукт	Функция
ФНО- $\alpha$	<p>Стимулирует апоптоз клеток, активирует макрофаги, повышает выработку интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерферона-гамма (ИФН-гамма) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ).</p> <p>ФНО способствует развитию воспаления, повреждает опухолевые клетки и повышает температуру тела. Основными продуцентами ФНО являются активированные моноциты и макрофаги, но его также могут выделять гранулоциты, естественные киллеры и Т-лимфоциты. Стимуляторами секреции ФНО являются вирусы, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности (например, липополисахариды грамотрицательных бактерий). Другие цитокины, такие как интерлейкины, колониестимулирующие факторы и интерфероны, также могут стимулировать выработку ФНО. В низких концентрациях ФНО преимущественно действует в месте своей выработки, участвуя в локальных воспалительных реакциях. Однако в высоких концентрациях он может привести к избыточному высвобождению цитокинов, что нарушает контроль над воспалением и иммунными реакциями. ФНО-<math>\alpha</math> в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа по типу «сэндвич-ИФА», производитель – Вектор-Бест (Россия). Референсные значения: &lt; 8,1 пг/мл.</p>

## Продолжение таблицы 2

Белковый продукт	Функция
ИЛ-1В	<p>Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1<math>\beta</math>) – это важный цитокин, играющий ключевую роль в регуляции иммунного ответа. Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1<math>\beta</math>) усиливает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудов, цитотоксическую и бактерицидную активность, обладает пирогенным действием, а также инициирует воспалительно-регуляторные реакции, стимулирует синтез коллагена. ИЛ-1<math>\beta</math> в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа, производитель реактивов – Вектор Бест (Россия). Референсные значения: до 4,9 пг/мл.</p>
ИЛ-6	<p>Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – это ключевой медиатор воспаления, играющий важную роль в иммунном ответе организма. В мышцах и жировой ткани ИЛ-6 стимулирует мобилизацию энергии, что приводит к повышению температуры тела. Он также стимулирует печень к синтезу белков острой фазы, способствует делению и созреванию В- и Т-лимфоцитов, а также стимулирует образование лейкоцитов. ИЛ-6 секретируется различными клетками, включая макрофаги, фибробласты, клетки сосудистого эндотелия, Т-клетки, глиальные клетки, эпителиальные клетки и кератиноциты кожи, после их активации патоген-ассоциированными молекулами (вирусы, бактерии, грибы, липополисахариды) через толл-подобные рецепторы. ИЛ-1<math>\beta</math> в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа, производитель реактивов – Вектор Бест (Россия). Референсные значения: 0 – 7,0 пг/мл.</p>



## Продолжение таблицы 2

Белковый продукт	Функция
Лептин	<p>Лептин – это гормон, который вырабатывается жировой тканью и играет важную роль в регуляции энергетического баланса, нейроэндокринных процессов и обмена веществ. Лептин воздействует на организм через рецепторы ObRs, расположенные как в головном мозге, так и в некоторых периферических тканях. Связываясь с ObRb, лептин стимулирует синтез анорексигенных веществ (подавляющих аппетит), таких как проопиомеланокортин, и тормозит синтез орексигенных веществ (стимулирующих аппетит), например, нейропептида Y. Концентрацию лептина в крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов Алкор Био (Россия). Референсные значения: от 3,7 до 11,1 нг/мл.</p>
АТ к кардиолипину	<p>Антитела к кардиолипину – это аутоантитела, которые атакуют собственные фосфолипиды организма, в частности, комплекс, состоящий из кардиолипина и бета-2-гликопротеина. В нормальном состоянии этот комплекс обладает свойством предотвращать свертывание крови. Однако, когда в дело вступают аутоантитела, происходит спазм сосудов, образуются микротромбы, что приводит к различным симптомам в зависимости от того, какой орган или ткань оказались поражены. Антитела в плазме крови классов М и G к кардиолипину определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов фирм «ORGENTEC Diagnostika GmbH» и «IBL International GmbH» (Германия). Референсные значения: IgM &lt; 7 Ед/мл - норма; &gt;7 Ед/мл - повышенный уровень; IgG &lt; 10 Ед/мл - норма; &gt; 10 Ед/мл - повышенный уровень.</p>

## Продолжение таблицы 2

Белковый продукт	Функция
АТ к $\beta$ -2-гликопротеину	<p>Бета-2-гликопротеин – это белок, который играет важную роль в предотвращении свертывания крови.</p> <p>Если в крови одновременно обнаруживаются антитела к кардиолипину и к бета-2-гликопротеину IgG, это повышает точность диагноза антифосфолипидного синдрома (АФС).</p> <p>У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наличие этих антител повышает вероятность развития АФС и коррелирует с проявлениями заболевания, такими как тромбоз вен и артерий, осложнения беременности и тромбоцитопения.</p> <p>Антитела в плазме крови классов М и G к <math>\beta</math>2-гликопротеину-I (<math>\beta</math>2-ГП-1) определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов фирм «ORGENTEC Diagnostika GmbH» и «IBL International GmbH» (Германия).</p> <p>Референсные значения: IgM &lt; 5 Ед/мл - норма; 5-8 Ед/мл - пограничный уровень; &gt; 8 Ед/мл - повышенный уровень; IgG &lt; 5 Ед/мл - норма; 5-8 Ед/мл - пограничный уровень; &gt; 8 Ед/мл - повышенный уровень.</p>

## Продолжение таблицы 2

Белковый продукт	Функция
Волчаночный антикоагулянт	<p>Волчаночный антикоагулянт (ВА) – это аутоантитело класса IgG, которое атакует отрицательно заряженные фосфолипиды. Он блокирует превращение протромбина в тромбин, участвуя в процессе свертывания крови. Предполагается, что ВА образуются в организме после перенесенных инфекций, как следствие аутоиммунного процесса.</p> <p>Определение волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось с использованием двух независимых тестов, включающих скрининговые и подтверждающие пробы. Исследования выполнялись на автоматическом коагулометре SYSMEX CA-1500 (Япония) с реагентами Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (Германия). Тест "Время свертывания с ядом гадюки Рассела" (dRVVT) использовался как скрининговый (LA1 Screening Reagent) и подтверждающий (LA2 Confirmation Reagent), а активированное частичное тромбопластиновое время (ACTIN FSL) с низким содержанием фосфолипидов и высокой чувствительностью к ВА служило независимым тестом. Результаты скрининга выражали в виде отношения (CO) времени скрининговой пробы плазмы пациента к времени скрининговой пробы нормальной плазмы (<math>CO = Tб/Тн</math>). Подтверждающие пробы проводились при <math>CO &gt; 1,2</math> (удлинение скринингового времени более чем на 20%). Результаты подтверждающих проб также представлялись в виде отношения (<math>ПО = Tб/Тн</math>). При <math>ПО &gt; 1,2</math> усл. ед. рассчитывалось нормализованное отношение (<math>НО = CO/ПО</math>). Положительный результат на ВА фиксировался при <math>НО &gt; 1,2</math> усл. ед. Ед.</p>

### **2.3 Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности**

Согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии», всем пациенткам с наследственными тромбофилиями высокого риска (дефицит антитромбина, гомозиготная мутация Лейден, гомозиготная мутация протромбина, сочетание гетерозигот Лейден и протромбина, АФС с клиническими критериями) проводилась тромбопрофилактика в течение всей беременности и в течение не менее 6 недель после родов. Применялись препараты НМГ (эноксапарин натрия) в профилактических дозировках (при ИМТ  $< 40$  кг/м<sup>2</sup> - 0,4 мл ежедневно, при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> - 0,4 мл каждые 12 часов или 0,6 мл ежедневно).

При бессимптомном дефиците антитромбина, гомозиготной мутации фактора V (мутация Лейден), гомозиготной мутации гена протромбина, наличие более чем одного варианта тромбофилии (включая и сочетание гетерозиготных мутаций фактора V Лейден и гена протромбина) женщинам с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> проводилась тромбопрофилактика в течение всей беременности и в течение не менее 6 недель после родов препаратами НМГ (эноксапарин натрия) 0,4 мл ежедневно.

Пациенткам с АФС и акушерскими осложнениями беременности в анамнезе проводилась тромбопрофилактика в течение всей беременности и в течение не менее 6 недель после родов препаратами НМГ (эноксапарин натрия) в профилактических дозировках (при ИМТ  $< 40$  кг/м<sup>2</sup> - 0,4 мл ежедневно, при ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> - 0,4 мл каждые 12 часов или 0,6 мл ежедневно). Также назначался аспирин в дозировке 150 мг в течение всего периода гестации до 36 недель.

Применение препаратов НМГ приостанавливалось, когда начиналась родовая деятельность, в случаях, когда планировались оперативные роды, за 24 часа до родоразрешения, и продолжалось спустя 8–12 ч в послеродовом периоде.

Оценка эффективности терапии не входила в задачи исследования.

## 2.4 Статистическая обработка

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 объёма 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.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ АНАЛИЗ

### 3.1 Клинико-анамнестическая 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 (Таблица 3).

Таблица 3 – Возраст пациенток в исследованных группах

	Возраст, лет Me[Q25-Q75]	Min	Max	p
группа 1	31[30-35]	24	41	H=2,8; p=0,43
группа 2	33[30-34]	24	39	
группа 3	32[30-34]	25	39	
группа 4	33[30-35]	23	43	

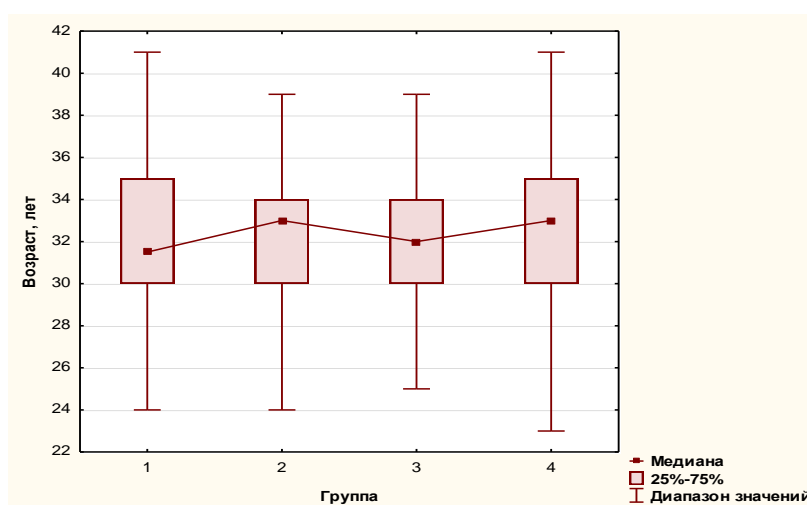


Рисунок 4 – Возраст пациенток в исследованных группах

Статистически значимых различий по возрасту в исследованных группах выявлено не было (Таблица 3, Рисунок 4).

Нами была исследована этническая принадлежность пациенток исследованных групп (Таблица 4).

Таблица 4 – Этническая принадлежность пациенток исследованных групп

Этнос	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Аварцы n (%)	12(17,1%)	38(51,4%)	9(13,2%)	18(45,0%)	p1-2=0,00002 p1-3=0,6 p1-4=0,0004 p2-3=0,000003 p2-4=0,5 p3-4=0,001
Даргинцы n (%)	23(32,8%)	7(9,5%)	21(30,9%)	4(10,0%)	p1-2=0,0004 p1-3=0,8 p1-4=0,007 p2-3=0,003 p2-4=0,8 p3-4=0,04
Лакцы n(%)	11(15,7%)	11(14,9%)	12(17,6%)	6(15,0%)	p1-2=0,6 p1-3=0,8 p1-4=0,8 p2-3=0,8 p2-4=0,9 p3-4=0,9

Продолжение таблицы 4

Этнос	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Кумыки n (%)	9(12,8%)	10(13,5%)	8(11,8%)	3(7,5%)	p1-2=0,6 p1-3=0,8 p1-4=0,5 p2-3=0,8 p2-4=0,3 p3-4=0,4
Лезгины n (%)	15(21,4%)	8(10,8%)	18(26,5%)	9(22,5%)	p1-2=0,1 p1-3=0,6 p1-4=0,7 p2-3=0,03 p2-4=0,1 p3-4=0,9

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 аваркам (Рисунок 5). 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.

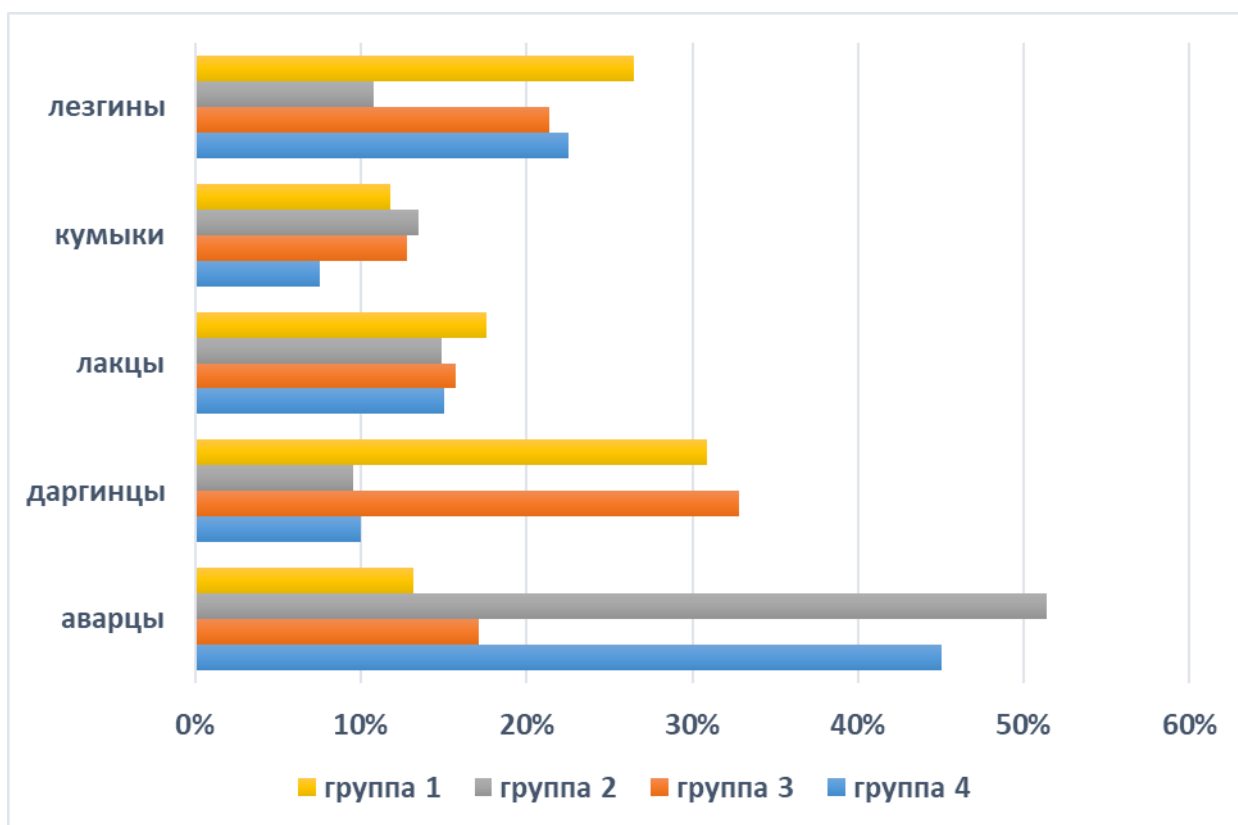


Рисунок 5 – Этническая принадлежность обследованных пациенток

Пациентки всех четырех групп были обследованы на предмет сопутствующей хронической патологии. Результаты представлены в таблице 5. 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.

Таблица 5 – Экстрагенитальные заболевания в исследованных группах

Заболевания	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Хронические заболевания ЖКТ, n (%)	11 (15,7%)	11 (14,9%)	7 (10,3%)	5 (12,5%)	p1-2=0,4 p1-3=0,8 p1-4=0,6 p2-3=0,5 p2-4=0,6 p3-4=0,6
Заболевания органов дыхания, n (%)	6 (8,6%)	8 (10,8%)	5 (7,4%)	5 (12,5%)	p1-2=0,5 p1-3=0,8 p1-4=0,3 p2-3=0,5 p2-4=0,7 p3-4=0,6
Заболевания почек, n (%)	8 (11,4%)	6 (8,1%)	6 (8,8%)	2(5%)	p1-2=0,5 p1-3=0,3 p1-4=0,33 p2-3=0,2 p2-4=0,2 p3-4=0,1

Продолжение таблицы 5

Заболевания	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Миопия, n (%)	15 (21,4%)	18 (24,3%)	16(23,5%)	9 (22,5%)	p1-2=0,8 p1-3=0,8 p1-4=0,6 p2-3=0,5 p2-4=0,6 p3-4=0,6
Варикозная болезнь вен, n (%)	8(11,4%)	7(9,5%)	6(8,8%)	3(7,5%)	p1-2=0,7 p1-3=0,8 p1-4=0,7 p2-3=0,5 p2-4=0,7 p3-4=0,5
Гипертоническая болезнь, n (%)	7 (10%)	3 (4,1%)	5 (7,4%)	-	p1-2=0,55 p1-3=0,4 p1-4=0,4 p2-3=0,5 p2-4=0,7 p3-4=0,1

Продолжение таблицы 5

Заболевания	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Хроническая анемия, n (%)	17 (24,3%)	12 (16,2%)	16 (23,5%)	0	p1-2=0,55 p1-3=0,8 p1-4=0,001 p2-3=0,005 p2-4=0,007 p3-4=0,001
ВТЭО вне беременности в анамнезе	9 (12,9%)	1 (1,4%)	6 (8,8%)	-	p1-2=0,002 p1-3=0,2 p1-4=0,02 p2-3=0,02 p3-4=0,05

Обращает на себя внимание значимость различий по частоте ЖДА при сравнении женщин трех обследованных групп и пациенток с физиологическим течением беременности (Таблица 5, Рисунок 6). Согласно исследованиям, увеличение жировой массы является одним из факторов риска развития ЖДА.

По другим экстрагенитальным патологиям не было выявлено статистически значимых отличий.

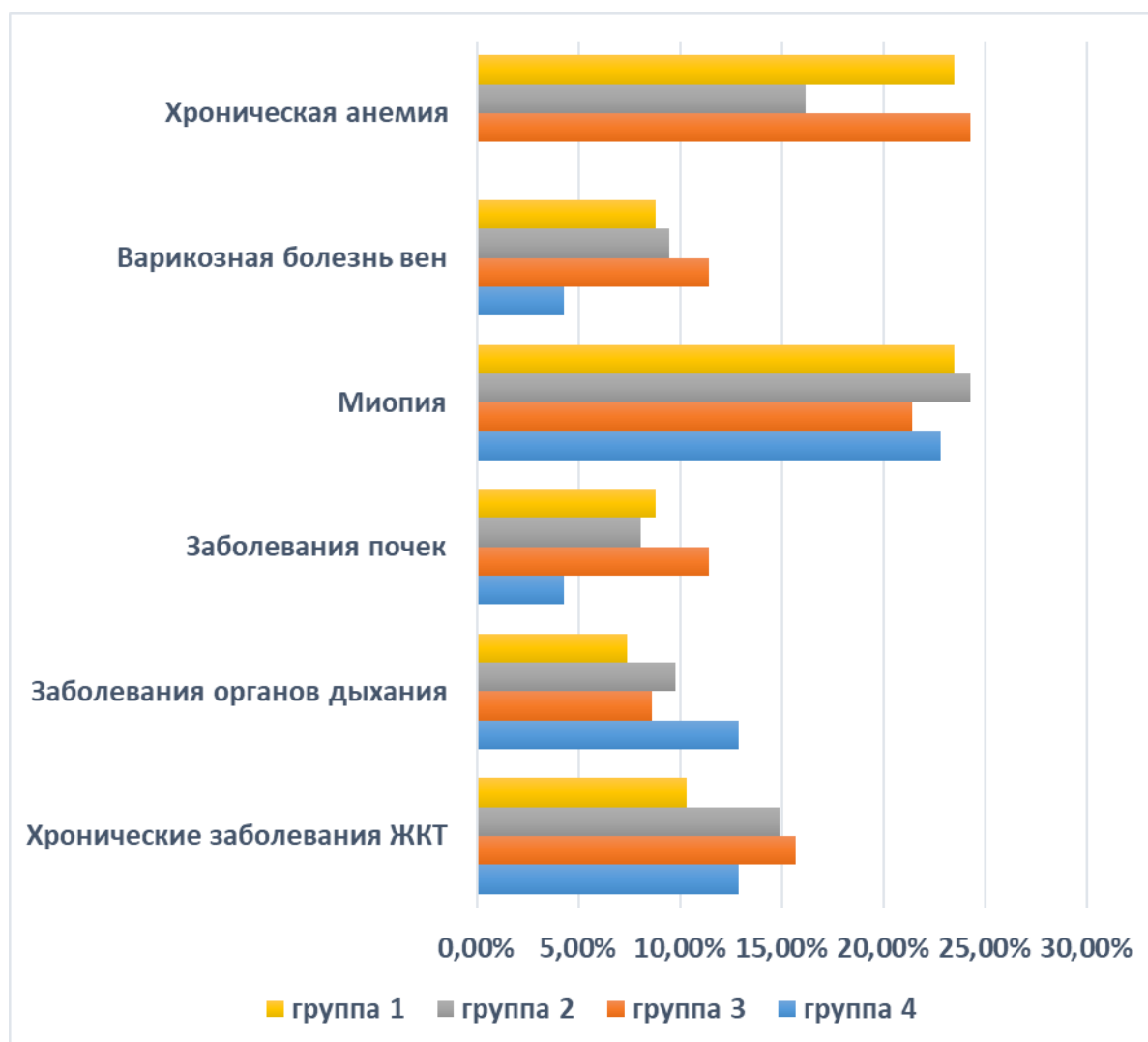


Рисунок 6 – Соматическая патология в исследованных группах

Возраст менархе у пациенток исследованных групп статистически значимо не отличался, однако обращает на себя внимание, что у женщин с ожирением (группа 1, группа 2) возраст менархе меньше, чем у пациенток без ожирения (Таблица 6).

Таблица 6 – Возраст менархе у женщин исследованных групп

Группа	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Возраст менархе, лет Me[Q25-Q75]	11[11-12]	11[11-13]	13[12-13]	12,5[12-13]	H=11,01 p=0,1

Сопутствующие гинекологические заболевания могут оказывать негативное воздействие на течение беременности, в связи с этим нами был проведен также анализ гинекологического анамнеза (Таблица 7).

Таблица 7 – Гинекологические заболевания в исследованных группах

Заболевания	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Синдром поликистозных яичников, n (%)	14 (20%)	13 (17,6%)	9 (13,2%)	3 (7,5%)	p1-2=0,5 p1-3=0,6 p1-4=0,08 p2-3=0,5 p2-4=0,7 p3-4=0,8
Хронические ВЗОМТ, n (%)	11(15,7%)	9(12,2%)	11 (16,2%)	3(7,5%)	p1-2=0,2 p1-3=0,3 p1-4=0,2 p2-3=0,4 p2-4=0,2 p3-4=0,3

Продолжение таблицы 7

Заболевания	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Миома матки, n (%)	6(8,6%)	6(8,1%)	4 (5,9%)	1(2,5%)	p1-2=0,7 p1-3=0,8 p1-4=0,7 p2-3=0,2 p2-4=0,4 p3-4=0,2
Лапароскопические операции по поводу эндометриоза и опухолевидных образований яичника, n (%)	10 (14,3%)	7(9,5%)	7(10,3%)	2 (5%)	p1-2=0,55 p1-3=0,8 p1-4=0,7 p2-3=0,5 p2-4=0,7 p3-4=0,1

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. Данные акушерского анамнеза пациенток исследованных групп представлены в таблице 8 и на рисунке 7.

Таблица 8 – Акушерский анамнез пациенток исследованных групп

Патология	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Привычное невынашивание, n (%)	35(50%)	-	25(35,3%)	-	p1-2<0,0001 p1-3=0,001 p1-4<0,0001 p2-3<0,0001 p3-4 <0,0001
Нерезвивающаяся беременность (до 10 недель), n (%)	7(10%)	4(5,4%)	4(5,7%)	2(5%)	p1-2=0,45 p1-3=0,5 p1-4=0,7 p2-3=0,5 p2-4=0,8 p3-4=0,4
Ранние потери беременности (до 12 недель), n (%)	35(50%)	19(25,7%)	31(45,6%)	10(25%)	p1-2=0,02 p1-3=0,5 p1-4=0,04 p2-3=0,003 p2-4=0,9 p3-4=0,01

Продолжение таблицы 8

Патология	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Поздние потери беременности (после 12 недель), n (%)	15(21,4%)	2(2,7%)	12(17,6%)	-	p1-2=0,001 p1-3=0,5 p1-4=0,006 p2-3=0,0002 p2-4=0,6 p3-4=0,001
Аntenатальная гибель плода, n (%)	10(14,3%)	-	4(5,9%)	-	p1-2=0,0009 p1-3=0,09 p1-4=0,01 p2-3=0,04 p3-4=0,1
Вторичное бесплодие, n (%)	8(11,4%)	2(2,7%)	7(10,3%)	-	p1-2=0,05 p1-3=0,5 p1-4=0,03 p2-3=0,08 p2-4=0,4 p3-4=0,04

Продолжение таблицы 8

Патология	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
ВТЭО, n (%)	15(21,4%)	1(1,4%)	5(7,4%)	-	p1-2=0,0002 p1-3=0,01 p1-4=0,001 p2-3=0,09 p2-4=0,6 p3-4=0,01
ПОНРП, n (%)	14(20%)	2(2,7%)	7(10,3%)	-	p1-2=0,008 p1-3=0,09 p1-4=0,002 p2-3=0,0001 p2-4=0,3 p3-4=0,04

Продолжение таблицы 8

Патология	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Преэклампсия, n (%)	45(64,3%)	18(25,7%)	30(42,9%)	0	p1-2=0,03 p1-3=0,01 p1-4=0,0001 p2-3<0,0001 p2-4=0,01 p3-4 <0,0001
Плацентарные нарушения, гипоксия плода, n (%)	37(52,9%)	5(7,1%)	20 (28,6%)	-	p1-2=0,0009 p1-3=0,0003 p1-4=0,0001 p2-3<0,0001 p2-4=0,1 p3-4 <0,0001

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.

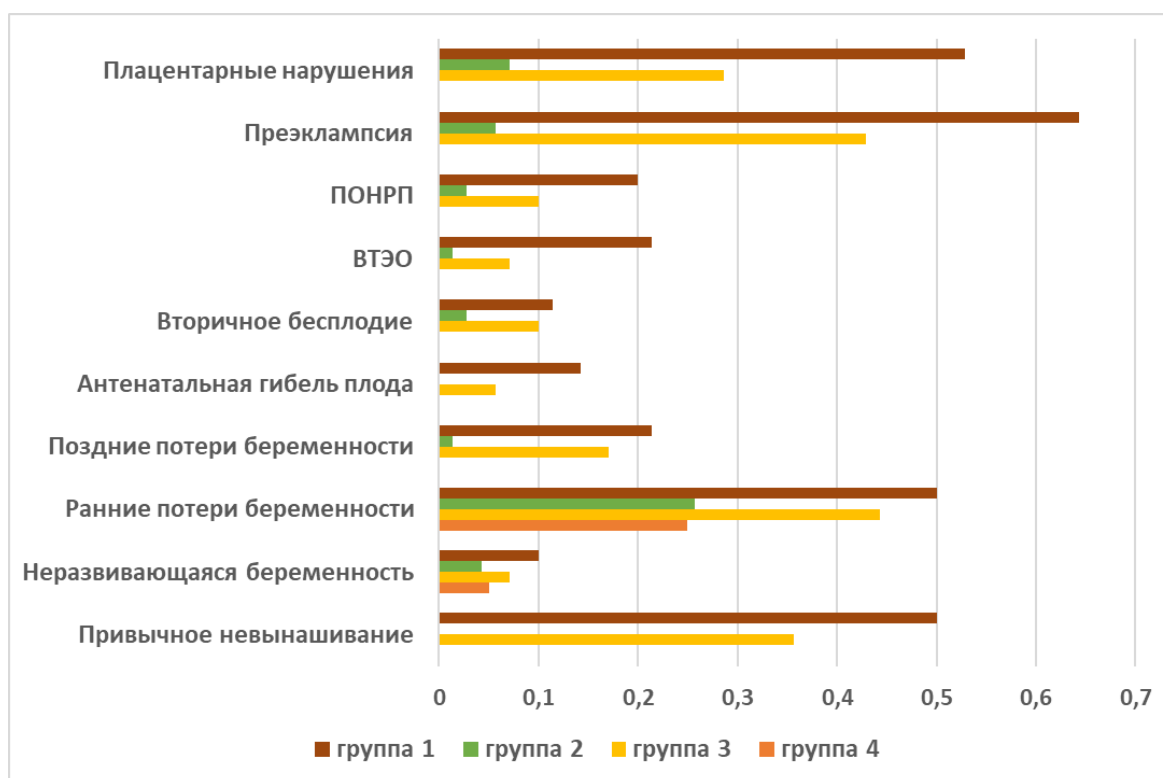


Рисунок 7 – Акушерский анамнез в исследованных группах

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 (см. таблицу 8). 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 тромбоэмболий поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, данная патология статистически значимо чаще встречалась у пациенток группы 1 (при сочетании тромбофилии и ожирения) (см. таблицу 8, Рисунок 7).

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.

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 (Таблица 9).



Таблица 9 – Наследственный анамнез тромбоэмболических осложнений и артериальной гипертензии

Патология	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
ВТЭО у родственников	18 (25,7%)	-	16 (23,5%)	-	p1- 2=0,00004 p1-3=0,9 p1- 4=0,00004 p2- 3=0,00002 p3- 4=0,00002
Отягощенность по артериальной гипертензии	21 (30%)	9 (12,2%)	22 (32,4%)	6 (15%)	p1-2=0,007 p1-3=0,9 p1-4=0,001 p2-3=0,004 p2-4=0,6 p3- 4=0,0008

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 (Таблица 9).

### **3.2 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. 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 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. Отмена препарата в 36 недель во избежания кровотечения у новорожденного. Также при низком потреблении кальция (менее 600 мг/день) назначался пероральный прием препаратов кальция на протяжении всей беременности в дозе 1 г/день.

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 отмечалась 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 сахарный диабет, у 2 (2,7%) пациенток произошла ПОНРП. В группе 3 беременность была осложнена рвотой 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 (Таблица 10, Рисунок 8).

Нами выявлено, что рвота беременных в группе 1, объединяющей пациенток с тромбофилией и ожирением, встречался 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.

Гестационный сахарный диабет был выявлен только у пациенток группы 1 и группы 2, страдающих ожирением. В группе 1 пациенток с тромбофилией и ожирением гестационный сахарный диабет 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 (Таблица 10).

Таблица 10 – Осложнения настоящей беременности у пациенток исследованных групп

Осложнение	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Рвота беременных, n (%)	61(87,1%)	42(56,8%)	50 (73,5%)	25(62,5%)	p1-2=0,0002 p1-3=0,02 p1-4=0,003 p2-3=0,16 p2-4=0,8 p3-4=0,3

Продолжение таблицы 10

Осложнение	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Угроза прерывания беременности, n (%)	40(57,1%)	12(16,2%)	35 (51,5%)	5(12,5%)	p1-2=0,000001 p1-3=0,4 p1-4=0,0002 p2-3=0,00004 p2-4=0,9 p3-4=0,001
Преэклампсия, n (%)	17 (24,2%)	5 (6,8%)	13 (19,1%)	1(2,5%)	p1-2=0,005 p1-3=0,2 p1-4=0,03 p2-3=0,04 p2-4=0,3 p3-4=0,03
ЗРП, n (%)	19 (27,1%)	4(5,4%)	14 (20,6%)	-	p1-2=0,0006 p1-3=0,3 p1-4=0,0002 p2-3=0,01 p2-4=0,15 p3-4=0,003
Гестационный СД, n (%)	18 (25,7%)	8 (10,8%)	-	-	p1-2=0,03

Продолжение таблицы 10

Осложнение	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
ПОНРП, n (%)	11 (15,7%)	2 (2,7%)	6 (8,8%)	-	p1-2=0,009 p1-3=0,19 p1-4=0,009 p2-3=0,14 p2-4=0,3 p3-4=0,05
Аntenатальная гибель плода, n (%)	5 (7,1%)	-	4 (5,9%)	-	p1-2=0,02 p1-3=0,7 p1-4=0,05 p2-3=0,04 p3-4=0,05

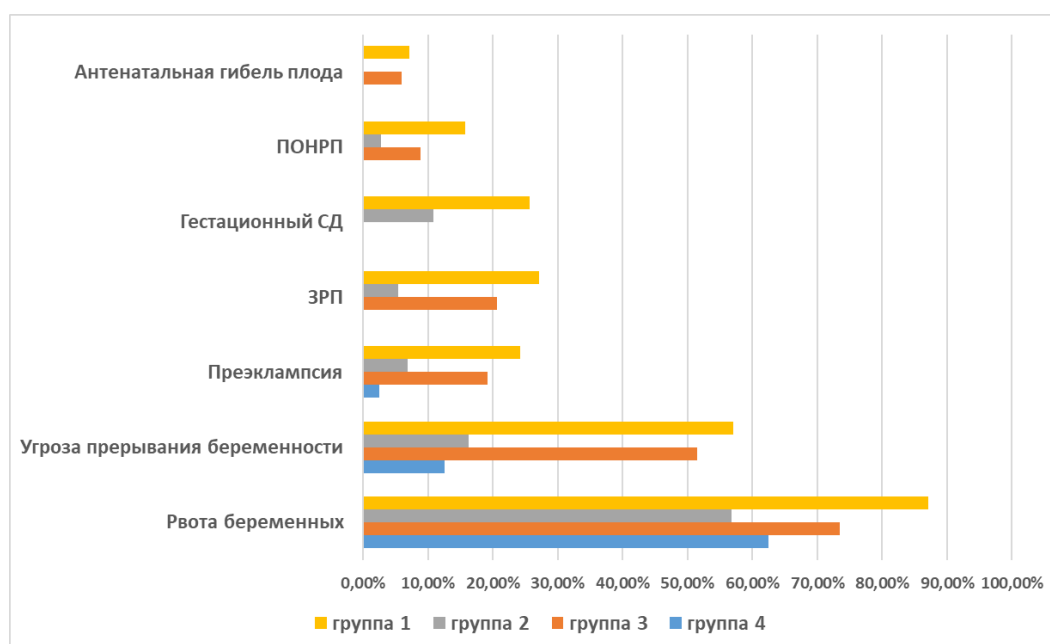


Рисунок 8 - Осложнения настоящей беременности у пациенток исследованных групп

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 (Таблица 11, Рисунок 9).

Таблица 11 – Родоразрешение у пациенток исследованных групп

Метод родоразрешения	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Естественные роды	35(50%)	53(71,6%)	41(60,3%)	33(82,5%)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,3$
Кесарево сечение	35(50%)	21(28,4%)	27(39,7%)	7(17,5%)	$p_{1-4}=0,0008$ $p_{2-3}=0,15$ $p_{2-4}=0,1$ $p_{3-4}=0,01$

В большинстве случаев кесарево сечение проводилось пациенткам в экстренном порядке.

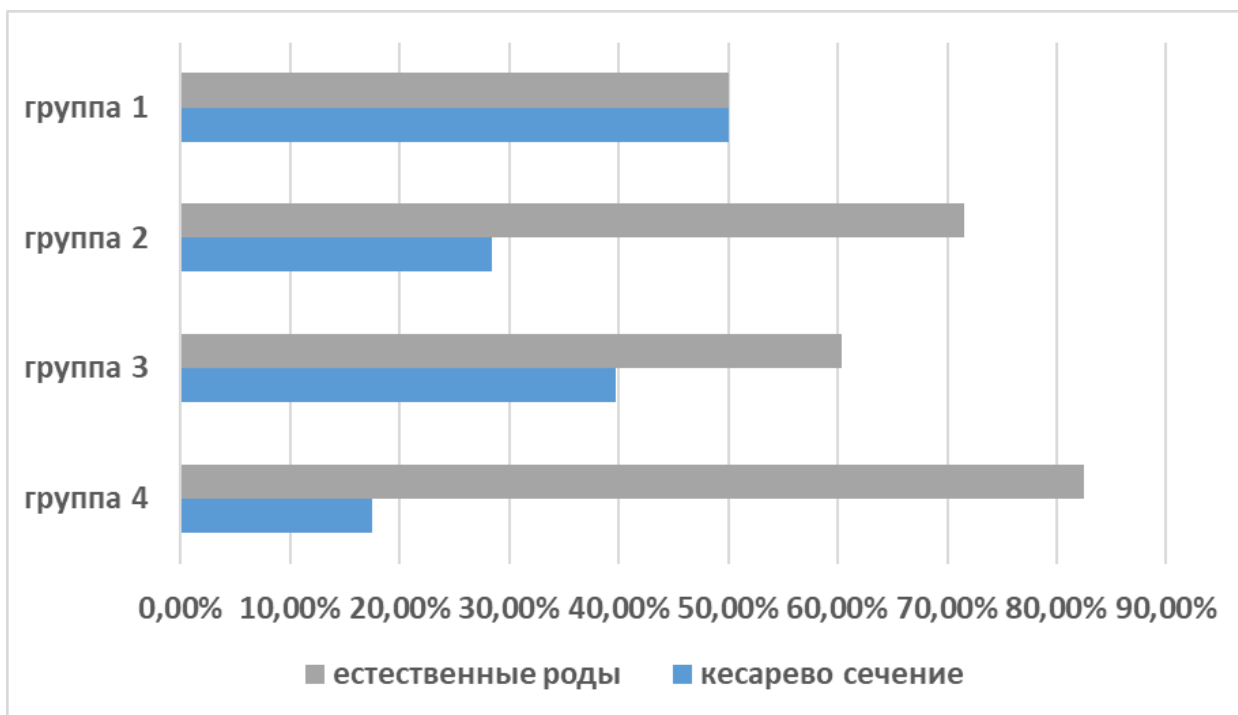


Рисунок 9 – Методы родоразрешения в исследованных группах

### 3.3 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 12, Рисунок 10).

Таблица 12 – 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



Продолжение таблицы 12

Форма тромбофилии, n (%)		группа 1, N=70	группа 3, N=68	p
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

Как показано в таблице 12, 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 выявлено не было.

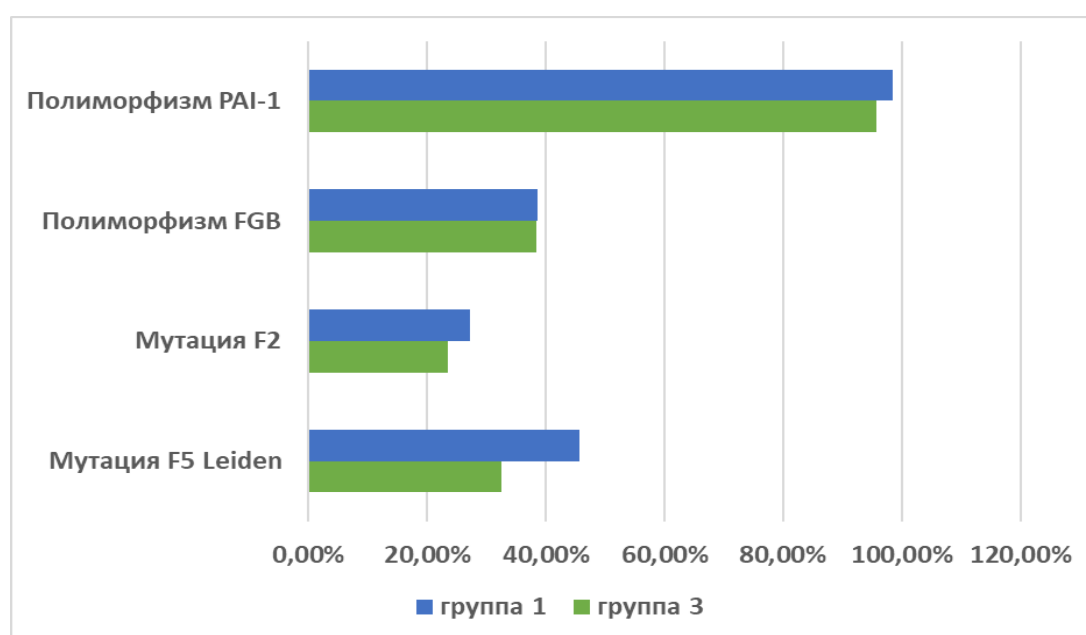


Рисунок 10 - Тромбофилические мутации у пациенток исследованных групп

Также мы определяли уровень физиологических антикоагулянтов в сыворотке крови обследованных женщин. Дефицит протеина С был выявлен у 1 (1,4%) пациентки группы 1, дефицит протеина S выявлен у 1 (1,4%) пациентки как в группе 1, так и в группе 3, дефицит АТ III проявился у 1 (1,4%) пациентки в группе 1 и у 1 (1,5%) пациентки в группе 3. Статистически значимых различий по частоте дефицита вышеупомянутых белков плазмы крови в исследуемых группах выявлено не было (Таблица 12).

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 и IgM выявлены у одинакового числа пациенток в обеих группах, составив 2 (2,9 %) наблюдения в каждой группе. Анти-β2-гликопротеин I Ig G и IgM 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 (Таблица 13, 14).

Таблица 13 – Частота определения дефицита протеина С, S, АТ III в исследуемых группах

Факторы крови	группа 1, N=70	группа 3, N=68	p
Дефицит протеина С	1 (1,4%)	0 (0%)	p=0,3
Дефицит протеина S	1 (1,4%)	1 (1,5%)	p=0,9
Дефицит АТ III	1 (1,4%)	1 (1,5%)	p=1

Таблица 14 – Анализ частоты выявления маркеров АФС в исследуемых группах

Маркер АФС	группа 1, N=70	группа 3, N=68	p
Волчаночный антикоагулянт, n (%)	3 (4,3 %)	2 (2,9 %)	p=0,6
Антитела к кардиолипину, IgM, n (%)	2 (2,9%)	2 (2,9%)	p=1
Анти-β2- гликопротеин I, n (%)	1 (1,4%)	3 (4,4 %)	p=0,3

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.

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 этногруппами (Таблица 15, Рисунок 11). Гетерозиготные полиморфизмы встречались чаще гомозиготных. По распространенности остальных исследованных мутаций не было выявлено статистически значимых отличий между исследованными этногруппами.

Таблица 15 - Анализ частоты тромбофилических мутаций у пациенток в зависимости от этнической принадлежности

Форма тромбофилии, n (%)		аварцы N=22	даргинцы N=44	лакцы N=23	кумыки, N=17	лезгины N=32
Мутация F5 Leiden-F5 (1691 G>A)	A/A	2(9,1%)	13(29,5%)	2(8,9%)	1(5,9%)	3(9,4%)
	G/A	3(13,6%)	18(40,9%)	4(17,4%)	2(11,8%)	5(15,6%)
Мутация F2 (20210 G>A)	A/A	2(9,1%)	6(13,3%)	2(8,7%)	2(11,8%)	3(9,4%)
	G/A	3(13,6%)	8(17,8%)	3(13,04%)	1(5,9%)	5(15,6%)
Полиморфизм FGB- фибриногена (G(-455)A)	A/A	4(18,2%)	9(20,0%)	5(21,7%)	1(5,9%)	4(12,5%)
	G/A	5(22,7%)	12(26,7%)	6(26,1%)	2(11,8%)	5(15,6%)
Полиморфизм PAI-1 (SERPINE 5G>4G -675)	4G/4G	8(36,4%)	20(44,4%)	10(43,5%)	7(41,2%)	13(40,6%)
	5G/4G	11(50%)	25(55,6%)	13(56,5%)	10(58,8%)	16(50%)

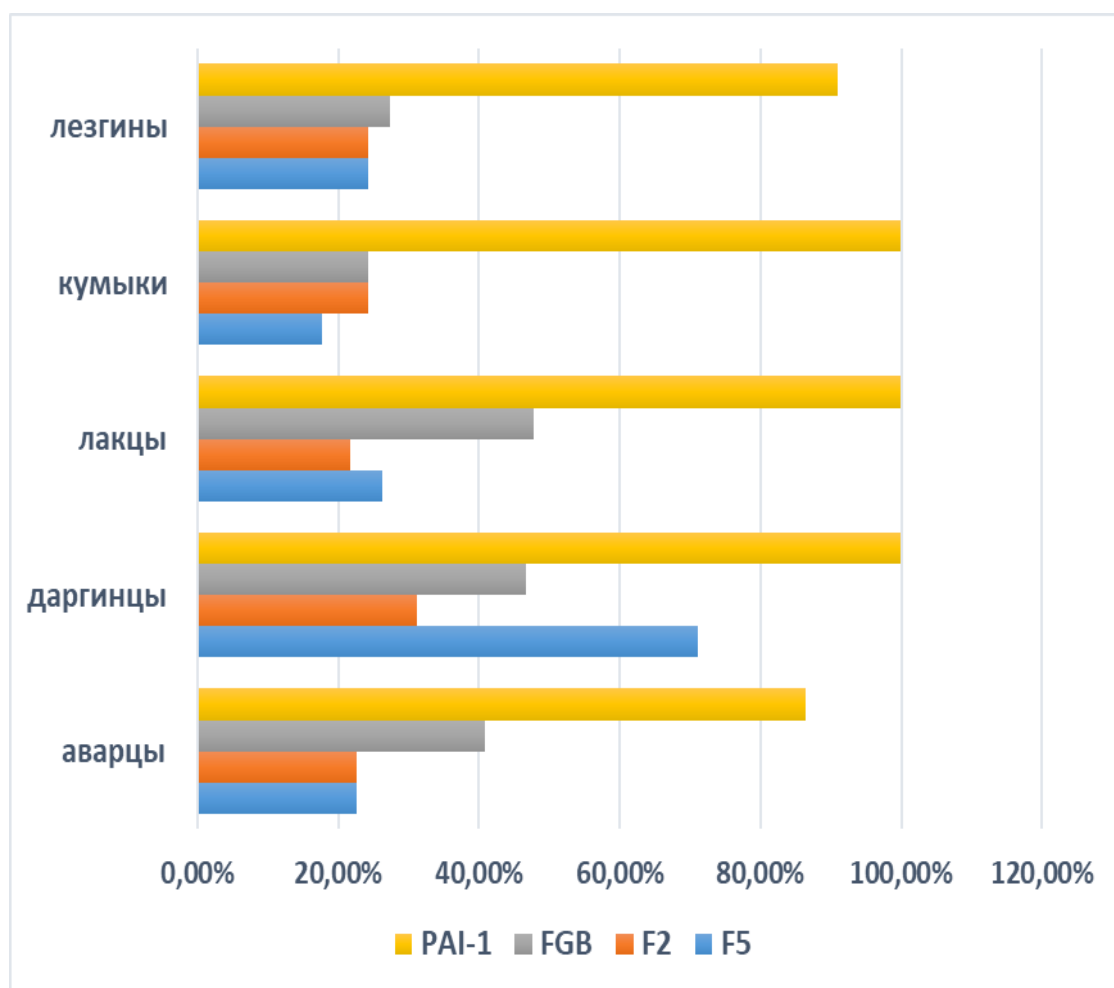


Рисунок 11 - Частота тромбофилических мутаций у пациенток в зависимости от этнической принадлежности

Всем обследованным пациенткам проводилось определение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови. В результате исследования были получены следующие результаты (Таблица 16).

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 12).

Таблица 16 – Уровень провоспалительных цитокинов в крови пациенток исследуемых групп

Провоспалительные цитокины	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
ФНО- $\alpha$ , пг/мл Me[Q25-Q75]	12 [9-16]	9 [7,7-10,6]	9,3 [8,8-11,9]	4,5 [2,9-6,6]	p1-2=0,006 p1-3=0,0009 p1-4<0,00001 p2-3=0,8 p2-4<0,00001 p3-4<0,00001
ИЛ-1В, пг/мл Me[Q25-Q75]	6 [5,0-8,5]	5,2 [5-8]	5 [5-8]	1,85 [1,1-3]	p1-2=0,02 p1-3=0,007 p1-4<0,00001 p2-3=0,3 p2-4<0,00001 p3-4<0,00001

Продолжение таблицы 16

Провоспалительные цитокины	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
ИЛ-6, пг/мл Me[Q25-Q75]	9,3 [8,7-11,4]	9,0 [6,8-11,6]	7,8 [5,9-9,2]	2,95 [2,8-3,8]	p1-2=0,6 p1-3=0,003 p1-4<0,00001 p2-3=0,01 p2-4<0,00001 p3-4<0,00001

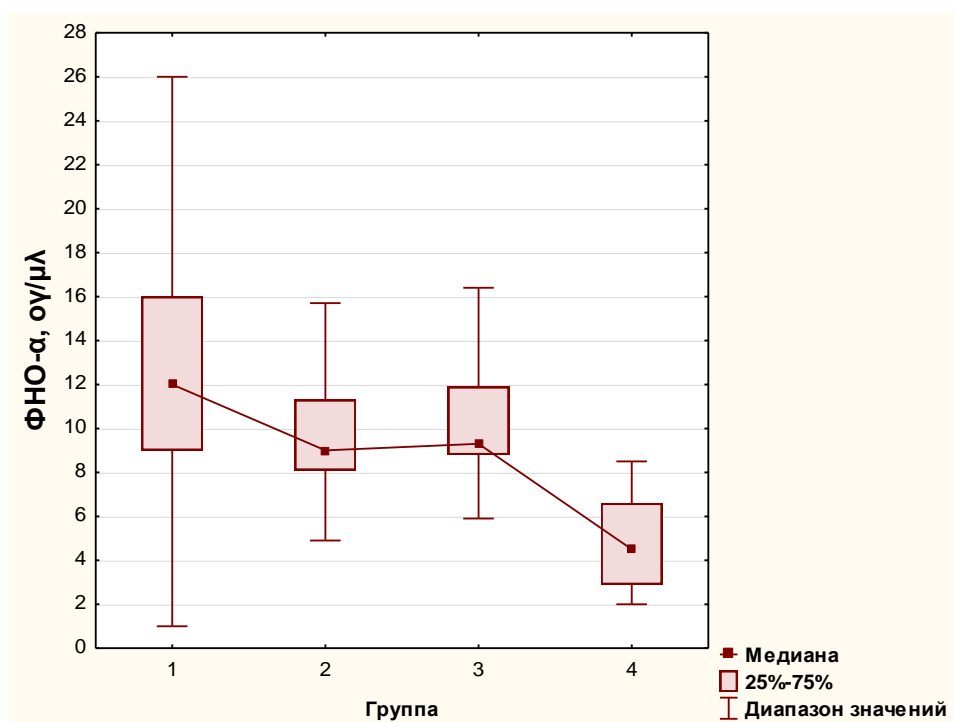


Рисунок 12 – Концентрация ФНО-α в крови пациенток исследуемых групп

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 13). 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 14).

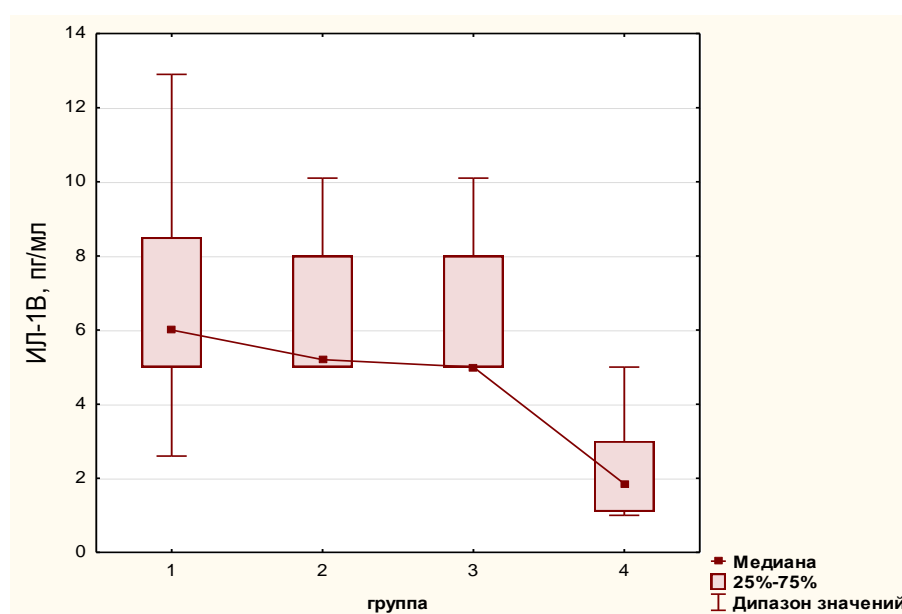


Рисунок 13 – Концентрация ИЛ-1В в крови пациенток исследуемых групп



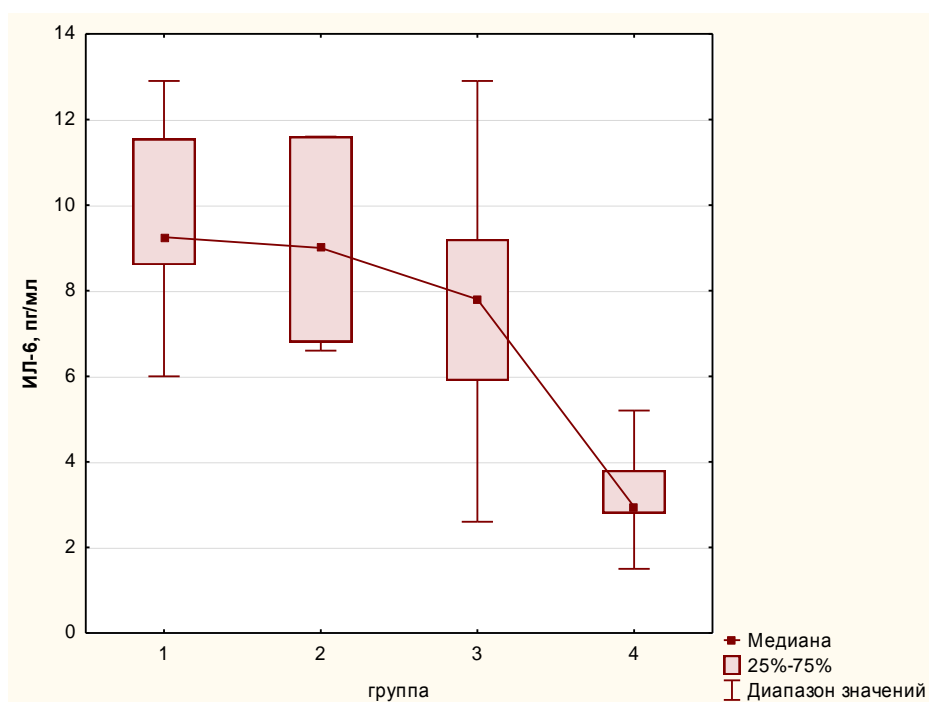


Рисунок 14 – Концентрация IL-6 в крови пациенток исследуемых групп

Мы исследовали частоту, с которой в каждой из групп наблюдалось превышение нормального содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных беременных пациенток. Нами было выявлено, что в группе 1 уровень ФНО- $\alpha$  был выше нормы у 49 (70 %) пациенток, в группе 2 – у 16 (21,6%) пациенток, тогда как в группе 3 повышенный уровень данного белка в сыворотке крови выявлен у 20 (29,4 %) пациенток. В группе 1 повышение уровня ФНО- $\alpha$  регистрировалась статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 3. Превышения нормы по концентрации данного цитокина не выявлено ни у одной пациентки группы 4, объединявшей женщин без ожирения и тромбофилии.

Уровень ИЛ-1В выше нормы отмечался у 26 (37,1 %) пациенток в группе 1, у 14 (18,9 %) пациенток в группе 2, у 12 (17,6%) пациенток в группе 3. Частота превышения нормы по концентрации ИЛ-1В оказалась в группе 1 статистически значимо выше, чем в группе 2 и группе 3 (Таблица 16). В группе 4 не было выявлено случаев превышения нормы по концентрации ИЛ-1В.

Частота превышения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови отмечалась у 17 (24,3%) пациенток группы 1, у 15 (20,3%) пациенток группы 2 и 10 (14,7%) пациенток группы 3, между данными группами не было выявлено статистически

значимых отличий по концентрации данного провоспалительного цитокина. В группе 4 превышения нормы по концентрации ИЛ-6 зафиксировано не было (Таблица 17). На следующем этапе исследованы уровни лептина у пациенток всех групп. Данные представлены в таблице 17.

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 (Таблица 18, Рисунок 15).

Таблица 17 – Частота превышения нормальных значений уровня провоспалительных цитокинов в крови пациенток исследуемых групп

Провоспалительные цитокины	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
ФНО- $\alpha$ , пг/мл n (%)	49 (70 %)	16 (21,6%)	20 (29,4 %)	0	p1-2 <0,00001 p1-3 <0,00001 p1-4 <0,00001 p2-3=0,4 p2-4 =0,001 p3-4 =0,0001

Продолжение таблицы 17

Провоспалительные цитокины	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
ИЛ-1в, пг/мл n (%)	26 (37,1 %)	14 (18,9 %)	12 (17,6%)	-	p1-2=0,02 p1-3 =0,001 p1-4 <0,00001 p2-3 =0,6 p2-4 =0,002 p3-4=0,001
ИЛ-6, пг/мл n (%)	17 (24,3%)	15 (20,3%)	10 (14,7%)	-	p1-2=0,7 p1-3 =0,1 p1- 4=0,0007 p2-3 =0,3 p2-4 =0,001 p3-4 =0,01

Таблица 18 – Уровень лептина в сыворотке крови беременных женщин исследованных групп

Показатель	группа 1, N=70	группа 2, N=74	группа 3, N=68	группа 4, N=40	p
Лептин, нг/мл Me[Q25-Q75]	15,3 [11,2-18,9]	11,3 [9,1-19,4]	9,6 [5,2-11,2]	6 [4-8]	p1-2=0,08 p1-3 <0,00001 p1-4 <0,00001 p2-3 <0,00001 p2-4 =0,00009 p3-4 <0,00001
Лептин, частота превышения нормы (>11,1 нг/мл), n (%)	26 (37,1%)	24 (32,4%)	16 (23,5%)	-	p1-2=0,7 p1-3 =0,07 p1-4 <0,00001 p2-3 =0,1 p2-4 =0,001 p3-4=0,00002

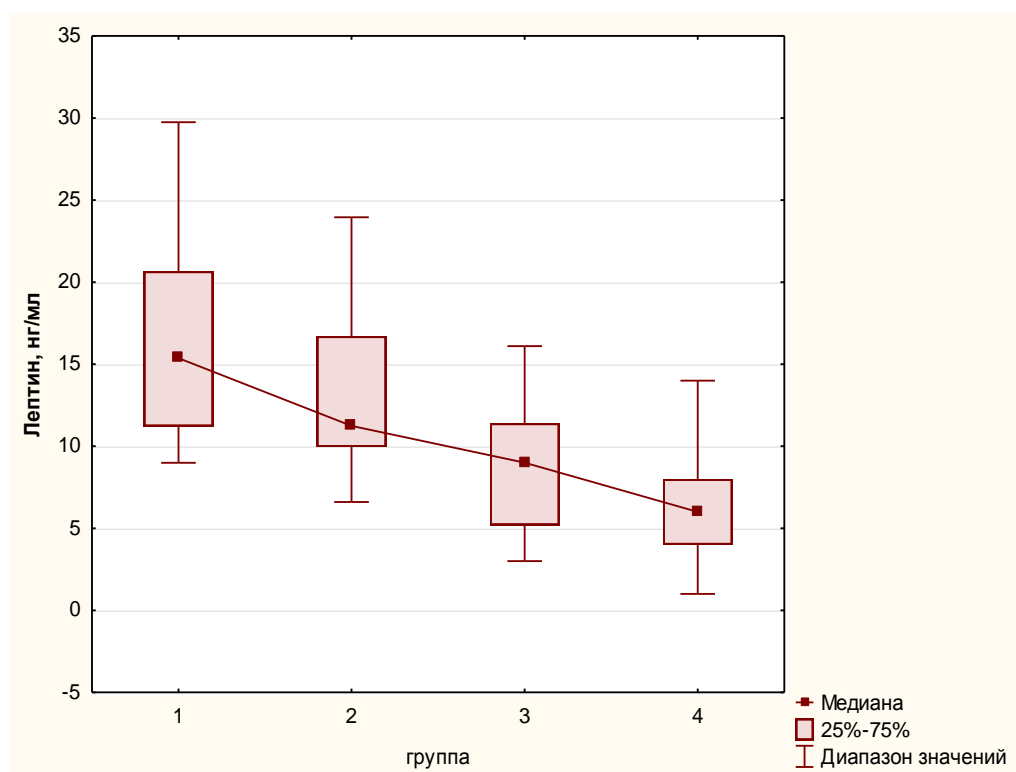


Рисунок 15 - Концентрация лептина в сыворотке крови пациенток исследованных групп

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.

## **ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ**

Для создания способа прогнозирования степени риска развития осложнений беременности и родов у женщин с тромбофилией и ожирением всех пациенток с тромбофилией и ожирением разделили на 2 группы: группа 1А – в которую были включены пациентки с врожденной тромбофилией или АФС, ожирением и акушерскими 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 19).

Согласно результатам анализа бинарной логистической регрессии, статистически значимыми факторами риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением являлись:

Таблица 19 – Расчет 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)
ВТЭО у родственников	15(27,8%)	3(18,8%)	p=0,23
Беременность $\geq 3$ , 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)
Беременность в результате ЭКО, n (%)	8(14,8%)	0	p=0,1;
Дефицит протеина С, протеина S, АТ III, n (%)	6(11,1%)	1(6,3%)	p=0,17

Продолжение таблицы 19

Факторы риска осложнений беременности	группа 1А, N=54	группа 2А, N=16	Результаты бинарной логистической регрессии
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)
ФНО- $\alpha$ выше нормы, n (%)	39(72,2%)	10(62,5%)	p=0,5
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)
ИЛ-6 выше нормы, n (%)	15(27,8%)	2(12,5%)	p=0,2
Лептин выше нормы, n (%)	22(40,7%)	4(25%)	p=0,25

Таким образом, в шкалу оценки были включены возраст, 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, , ИЛ-1 выше нормы, 3 полиморфизма генов тромбофилии одновременно. 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 20).

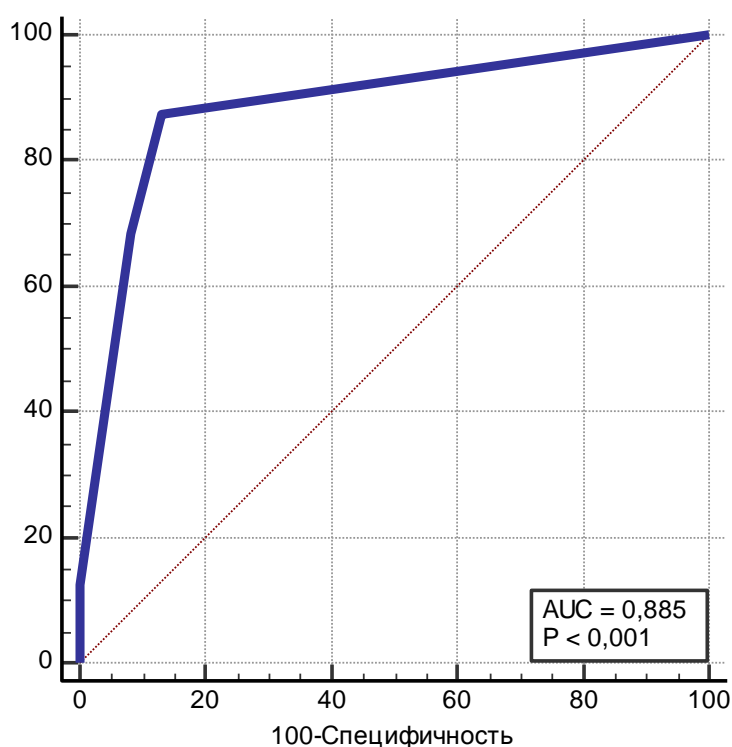
Таблица 20 - Шкала прогнозирования риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением

Показатель	Характеристика	Баллы
Возраст $\geq 35$ лет	Да	1
	Нет	0
ВТЭО беременности 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 $\beta$ выше нормы, n (%)	Да	2
	Нет	0
ИТОГО	0-2 балла – низкий риск акушерских осложнений 3-5 баллов – умеренный риск акушерских осложнений 6 баллов и более – высокий риск акушерских осложнений	

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 19).

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

### Эффективность и результативность шкалы



#### Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,885
Standard Error <sup>a</sup>	0,0274
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,821 to 0,933
z statistic	14,044
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

<sup>a</sup> DeLong et al., 1988

<sup>b</sup> Binomial exact

#### Youden index

Youden index J	0,7423
Associated criterion	>0,158072903
Sensitivity	87,34
Specificity	86,89

Рисунок 16 – ROC-кривая оценки шкалы

В этом исследовании кривая ROC (Рисунок 16) 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 16. Тест Хосмера-Лемешоу и калибровочная кривая также использовались для оценки качества и точности прогнозирования шкалы.

Тест Хосмера-Лемешоу (тест HL) представляет собой индекс подгонки модели, который используется для оценки разрыва между прогнозируемым значением и реальным значением. В этом исследовании  $p > 0,05$  указывает, что тест HL пройден, и нет существенной разницы между прогнозируемым значением и истинным значением.

Калибровочная кривая представляет собой визуализацию результатов теста соответствия Хосмера-Лемешоу, который часто используется для оценки логистической регрессионной модели. Калибровочная кривая показала, что фактическая вероятность шкалы очень близка к прогнозируемой вероятности.

В рамках настоящего исследования модель рассматривается как этап научной разработки, а не как готовый инструмент для клинического внедрения. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейших проспективных исследований с привлечением независимых выборок. Ограничением исследования является относительно небольшой размер группы сравнения, что требует осторожности при интерпретации прогностических показателей шкалы.

## ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В акушерской практике ожирение и генетически обусловленные тромбофилии лидируют среди основных рисков развития тромбоэмболических осложнений. В современном мире смертность от тромбозов составляет около 46 % от общей летальности, при этом более чем в 50 % причиной их возникновения является тромбофилия. По данным ряда американских авторов, ожирение диагностируется у 30% беременных женщин. В период гестации риск тромбоэмболии повышается в 5 – 6 раз по сравнению с состоянием вне беременности, что может представлять угрожающую ситуацию и приводить к различным акушерским и перинатальным осложнениям. Высокий уровень репродуктивных потерь является значимой демографической и медико-социальной проблемой, поэтому изучение патогенеза, исходов и профилактики множества акушерских осложнений играет ключевую роль в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время общепризнанно, что бо́льшая часть перинатальной патологии возникает в антенатальный период, а в ее происхождении ведущую роль играют структурно-функциональные нарушения, возникающие в системе «мать – плацента – плод», обусловленные нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Как тромбофилии, так и ожирение могут способствовать развитию нарушений в системе «мать – плацента – плод», способствуя развитию акушерских осложнений беременности, а также повышая риск ВТЭО.

В нашем исследовании женщины всех четырех групп были сопоставимы по возрасту, выявленным сопутствующим гинекологическим заболеваниям, соматической патологии. Группа 1, включавшая пациенток с тромбофилией и ожирением, характеризовалась более высокой частотой перинатальных потерь на различных сроках беременности, преэклампсии, ПОНРП, гипоксии плода и

других акушерских осложнений, также в данной группе ГСД выявлялся статистически значимо чаще.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин с тромбофилией и ожирением акушерские осложнения беременности встречаются значительно чаще, чем у здоровых пациенток, при этом само по себе ожирение не оказывает настолько выраженного негативного эффекта на течение беременности и родоразрешение. Полученные нами результаты согласуются с информацией, изложенной в литературе последних лет [149]. Авторы утверждают, что в целом само по себе ожирение не оказывает настолько негативного эффекта на течение беременности и развитие плода, однако степень материнского ожирения и степень риска осложнений беременности положительно коррелируют. В двух современных исследований изучалось прогнозирование неосложненной беременности у женщин с ожирением [76,147]. Консорциум UPBEAT в Великобритании опубликовал в 2017 году модель прогнозирования неосложненных беременностей у женщин с ожирением, которая была разработана с использованием проспективного многоцентрового когортного исследования. В их исследовании 505/1409 (36%) женщин, страдающих ожирением I степени, имели неосложненную беременность и роды. Полученная модель имела чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность 31%, 86%, 56% и 69% соответственно. В большой когорте населения в Онтарио, Канада, исследователи продемонстрировали, что более половины женщин с ожирением, у которых нет других ранее существовавших медицинских или ранних акушерских осложняющих факторов, переносят беременность без неблагоприятных акушерских осложнений. Среди женщин, живущих с ожирением, но без ранних акушерских осложнений, 58,2% (n= 54 191) перенесли беременность без осложнений; это по сравнению с 72,7% женщин со здоровым весом и без ранних акушерских осложнений. Согласно полученным ими результатам, женщины, живущие с ожирением и без ранних осложняющих факторов беременности, с большей вероятностью будут иметь неосложненную беременность, если они многорожавшие, молодые, более

обеспеченные, с меньшим весом, с нормальным уровнем плацентарно-ассоциированного плазменного белка-А, и/или спонтанно зачатые беременности [149]. ИМТ как диагностический критерий ожирения не всегда является достаточным, так, например, в одном из опубликованных мета-анализов, при использовании только ИМТ не была выявлена половина людей с избытком жировой массы (чувствительность 0,50, 95% ДИ 0,43-0,57) [90]. Авторами предложено учитывать и распределение жира, измеряя окружность талии (ОТ). Расхождения между ИМТ и ОТ связаны с вариабельностью висцерального жира при одинаковом ИМТ. Хотя распределение жира важно для оценки рисков для здоровья в целом, его роль в прогнозировании осложнений беременности менее ясна, нужны дополнительные исследования для подтверждения и определения наиболее точных показателей распределения жира для прогнозирования рисков [67].

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных пациенток было выявлено, что 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. При оценке концентрации ИЛ-1В было выявлено, что медиана концентрации ИЛ-1В в сыворотке крови пациенток группы 1 превышала норму и статистически значимо превышала концентрацию данного белка во всех остальных группах. При оценке концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови обследованных женщин было выявлено, что наибольшие концентрации ИЛ-6 были характерны для пациенток с ожирением. Данные, полученные нами, подтверждают, что ожирение способствует развитию воспаления, являясь причиной развития эндотелиальной дисфункции [52]. При эндотелиопатии эндотелиоциты снижают продукцию естественных антикоагулянтов и оксида азота, одновременно увеличивая высвобождение факторов, активирующих

тромбообразование и способствующих формированию тромбина, фибрина и тромбоцитарных агрегатов. В результате развиваются процессы микро- и макротромбоза [92].

При исследовании характера тромбофилий у женщин группы 1 и группы 3 было выявлено, что наследственные тромбофилии встречались статистически значимо чаще, чем АФС.

При исследовании частоты различных полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, было выявлено, что среди представительниц даргинской этногруппы статистически значимо чаще встречалась мутация F5 Leiden-F5 (1691 G>A) по сравнению с представительницами других этногрупп. Полученные нами данные согласуются с ранее опубликованными литературными источниками: в исследовании 2019 года выявлена более высокая частота лейденской мутации среди даргинцев и некоторых ответвлений лезгинской этногруппы [34]. Наиболее часто выявляемой среди обследованных женщин генетически детерминированной тромбофилией оказался полиморфизм гена PAI-1 (SERPINE 5G>4G -675). Повышенные уровни гормонов и цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ангиотензин-2 и др.) при ожирении предположительно нарушают аутокринную и паракринную регуляцию жировой ткани, стимулируя синтез PAI-1. Гипертрофированные адипоциты абдоминальной области наиболее активно секретируют PAI-1. Обнаружена прямая корреляция между уровнем PAI-1, тканевого активатора плазминогена (tPA), фибриногена и ИМТ [124]. Некоторые исследования также показывают, что у женщин с ожирением среди генетических тромбофилий преобладают наследственные дефекты, способствующие гипофибринолизу (полиморфизмы генов PAI-1 4G/4G, фибриногена 455 G/A, ангиотензинпревращающего фермента I/D, тканевого активатора плазминогена).

Высокий уровень PAI-1 у беременных с ожирением не только затрудняет имплантацию, повышает риск выкидышей на разных сроках и развития тяжелой преэклампсии, но и является независимым фактором риска тромботических осложнений в течение всей беременности. Ряд отечественных исследователей считает тромбофилию ключевым фактором в развитии акушерских и

тромботических осложнений у пациенток с ожирением [14,43].

На 2 этапе исследования был проведен поиск факторов риска развития осложнений у данной когорты женщин с оценкой статистической значимости найденных факторов. 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, ИЛ-1В выше нормы, 3 полиморфизма генов тромбофилии одновременно. Включение в прогностическую модель признака наличия «трёх и более тромбофилических полиморфизмов» отражает суммарную генетическую нагрузку, при этом отдельные полиморфизмы по отдельности не демонстрировали самостоятельной прогностической значимости. 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)), 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)). Проверка диагностической предиктивной ценности полученной шкалы оценки риска была исследована с помощью ROC-анализа. Полученная ROC-кривая показала статистическую значимость и очень хорошую предиктивную ценность разработанной шкалы. Полученные нами данные подтверждаются результатами различных исследований, в которых как личный и семейный анамнез ВТЭО, так и поздний репродуктивный возраст женщины, выкидыши, ПЭ в анамнезе, генетические тромбофилии являлись значимыми факторами риска акушерских осложнений и ВТЭО во время текущей беременности [51,169]. Республика Дагестан характеризуется одним из самых



высоких уровней рождаемости среди регионов России. Это связано с традиционно высокой долей сельского населения, а также с особенностями культуры и традиций, которые способствуют формированию многодетных семей [2]. Соответственно, большинство выявленных факторов риска развития акушерских осложнений актуальны для женского населения республики, в особенности сельских районов.

Взаимосвязь вида тромбофилии с возникновением осложнений и неблагоприятных исходов беременности не изучалась, так как согласно исследованиям, осложнения возникают вне зависимости от типа тромбофилии [183]. Полученные нами результаты не противоречат литературным данным [68,143,148,166].

Генетически обусловленная тромбофилия в сочетании с ожирением является основным и высоким фактором риска репродуктивных потерь и гестационных осложнений, что снижает качество жизни женщины, требует проведения противотромботической терапии и гемостазиологического мониторинга. Терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) не оказывает одинакового защитного эффекта в отношении всех осложнений беременности у женщин с наследственной тромбофилией, а скорее дает избирательные преимущества в генетически и клинически определенных подгруппах высокого риска. Согласно исследованиям, многофакторный логистический регрессионный анализ не выявил терапию НМГ в качестве независимого предиктора снижения общих осложнений беременности, что указывает на то, что ее клиническая польза не абсолютна, а зависит от основных генетических, клинических и биохимических факторов риска. Эти результаты подтверждают важность адаптации терапевтического подхода к уровню риска, что согласуется с современными рекомендациями [61]. У женщин с мутациями низкого и среднего риска (например, изолированная гетерозиготная MTHFR или PAI-1 4G/4G) и без дополнительных факторов риска, таких как повышенный индекс массы тела (ИМТ), повышенный уровень D-димера или неблагоприятный акушерский анамнез, благоприятные исходы часто достигались только за счет тщательного

дородового наблюдения. Хотя НМГ оказывается полезным в снижении специфических осложнений, особенно в случаях высокого риска, его неизбирательное применение вызывает опасения относительно экономической эффективности, чрезмерного лечения и связанных с терапией рисков, таких как кровотечение или тромбоцитопения. Терапия НМГ не должна рутинно назначаться всем женщинам с наследственной тромбофилией и ожирением. Вместо этого ее применение должно основываться на индивидуальной оценке риска. Такой подход оптимизирует исходы для матери и плода, одновременно минимизируя ненужное лечение [108].

Таким образом, проблема влияния сочетания ожирения и тромбофилии в развитии тромботических и акушерских осложнений на течение беременности и родов становится все более актуальной на фоне постоянно увеличивающегося во всех странах количества женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, и увеличением числа женщин, у которых диагностирована тромбофилия. Рядом исследователей был показан вклад данных патологических состояний в развитие различных осложнений беременности и родов. Осталось много нерешенных вопросов, изучение которых позволит решить проблему и оптимизировать течение беременности и родов у пациенток данной группы. В связи с этим открываются новые перспективы в ведении беременности высокого риска и профилактике акушерских и тромботических осложнений у данной популяции женщин.

## 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 клинικο-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 клинικο-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. 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»).

Алгоритм ведения беременности и профилактики осложнений у пациенток с тромбофилиями различного генеза и ожирением представлен на рисунке 17.



Рисунок 17 - Алгоритм ведения беременности у женщин с тромбофилией и ожирением.

Если общее количество более или равно 6 баллов (высокий риск акушерских осложнений)– профилактика показана всю беременность +6 недель после родов.

Если общее количество 3-5 баллов (умеренный риск акушерских осложнений) – профилактика показана в третьем триместре (с 28 недель) до родов.

Если общее количество 0-2 балла (низкий риск акушерских осложнений)- профилактика показана после родов по крайней мере 10 дней.

Лечебная доза препарата из группы НМГ: 1 мг/кг/каждые 12 часов до родов и 1.5 мг/кг/ежедневно после родов.

Профилактические дозы: низкая — 0.2 мг (низкий и промежуточный риск), 0.4 мг-при высоком риске. Контроль гемостазиограммы- каждые 2 (при высоком риске)- 4 (профилактические дозы) недели.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

АТ-III – антитромбин III

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВИЧ-инфекция – инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГСД-гестационный сахарный диабет

ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

ИЛ-1,2,4,6 – интерлейкины 1,2,4,6

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментные исследования

КТГ – кардиотокография

КТ – компьютерная томография

ЛИС – лабораторные информационные системы

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ОК – оральные контрацептивы

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СЗРП – синдром задержки развития плода

СРБ – с-реактивный белок

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТФ – тромбофилии

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО-а – фактор некроза опухоли-альфа

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

D-димер – белковая фракция, результат фибринолиза

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

MTRR – метионинсинтазаредуктаза

MTR – ген метионин синтазы

PAI -1 (SERPINE1) – ингибитор активатора плазминогена



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулманапов, П. Г. Дифференциация показателей рождаемости по городам и районам Республики Дагестан / П. Г. Абдулманапов // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 6-2. – С. 320-325.
2. Алферова, В. И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В. И. Алферова, С. В. Мустафина // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 96-105.
3. Артымук, Н. В. «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы / Н. В. Артымук, О. А. Тачкова, С. Н. Шурыгин // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 10, № 154. – С. 22-26.
4. Баймурадова, С. М. Невынашивание беременности у пациенток с «некритериальными» факторами, предрасполагающими к развитию тромбофилии: современный взгляд на проблему / С. М. Баймурадова, Е. В. Слуханчук // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2018. – № 4. – С. 1-10.
5. Бакиров, Б. А. Особенности системы гемостаза у беременных с осложненным акушерским анамнезом / Б. А. Бакиров, И. В. Сахаутдинова, А. Д. Марон // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 41-45.
6. Васильев, С. А. Роль наследственности в развитии тромбозов / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 32-40.
7. Веселовская, Н. Г. Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые и метаболические риски / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 48-52.
8. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76-84.
9. Дедов, И. И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения

у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 53-70.

10. Добровольский, А. Б. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза – скрининговые тесты / А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 119, № 3. – С. 52-57.

11. Долгушина, В. Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В. Ф. Долгушина, Н. К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 27-31.

12. Дубоссарская, З. М. Роль генных полиморфизмов в генезе гестационных осложнений у беременных женщин с ожирением / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 6-11.

13. Исмаилова, И. В. Влияние ожирения на течение беременности и родов / И. В. Исмаилова, Е. М. Изтлеуов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 101-103.

14. Капанадзе, Д. Л. Беременность и роды у женщины с сочетанной тромбофилией, тромбозами и преэклампсией в анамнезе / Д. Л. Капанадзе // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 51-3.

15. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности / С. В. Акинышина, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, М. Д. Андреева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 27-36.

16. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе / Д. Х. Хизроева, Н. Н. Бабаева, Н. А. Макацария [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16, № 5. – С. 528-540.

17. Конфаундинг-факторы первичных венозных тромбозов и эмболий, ассоциированных с репродуктивным поведением женщин / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. В. Галыгин [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 67-70.

18. Краткие алгоритмы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений во время беременности / Р. Г. Шмаков, Т. В. Вавилова, М. Г. Николаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 4–12.
19. Лобастов, К. В. Современные подходы к определению длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбозмболических осложнений / К. В. Лобастов // Хирургия. – 2019. – № 5. – С. 94-103.
20. Макацария, А. Д. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия / А. Д. Макацария, С. В. Акиншина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 97-101.
21. Момот, А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 36-48.
22. Наследственные формы тромбофилии у больных с венозным тромбозмболизмом / Е. В. Мяленка, П. К. Яблонский, Н. П. Веселкин, Т. А. Федорова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 41, № 1. – С. 21-25.
23. Нестерова, Э. А. Роль родительно-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности / Э. А. Нестерова, Н. В. Путилова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 5-9.
24. Ожирение I степени: исследование реальной клинической практики в Российской Федерации / В. В. Стрижелецкий, Ю. М. Гомон, Е. А. Спичакова [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2024. – № 1. – С. 83-90.
25. Ожирение. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2020. – 31 с.
26. Озолия, Л. А. Ожирение и его роль в развитии гинекологической патологии / Л. А. Озолия, И. А. Лапина, Е. Б. Болдина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2. – С. 30-33.
27. Особенности генетического ландшафта коренных этносов Дагестана / М. О. Раджабов, О. М. Раджабов, З. Г. Амагаева [и др.] // Экологическая

медицина. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 88-99.

28. Особенности генетического полиморфизма, ассоциированного с риском возникновения тромбофилии у юношей и девушек: этнический аспект / Л. Цатурян, В. Товмасян, Е. Карабекян [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – Т. 6, № 132. – С. 1-7.

29. Особенности ожирения у молодых людей / Ю. Г. Самойлова, М. В. Матвеева, О. А. Логинова [и др.] // Практическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 109-115.

30. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная терапия в родах и послеродовом периоде. Обзор литературы / Н. Ю. Пылаева, Е. М. Шифман, А. В. Куликов [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 41-52.

31. Профилактика венозных тромбозмболических состояний в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2014. – 32 с.

32. Путилова, Т. А. Диабетическая фетопатия на фоне материнского ожирения при гестационном сахарном диабете / Т. А. Путилова, И. В. Данькова, Т. Б. Третьякова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 19-24.

33. Раджабов, О. М. Особенности распределения частот генов наследственной тромбофилии (F5, F2) и замен в локусах bsmi-rs1544410, foki-rs2228570 и tagi-rs731236 рецептора витамина D (vdr) в этнических популяциях Дагестана / О. М. Раджабов, М. О. Раджабов // Экологические проблемы Дагестана и пути их решения: материалы II Международной научно-практической конференции, посвященной ко Дню эколога. – Махачкала, 2021. – С. 28-60.

34. Распространенность мутаций в генах наследственной тромбофилии FII G20210A G>A И FV G41721A G>A в этнических популяциях Дагестана / М. О. Раджабов, О. М. Раджабов, М. М. Исаханова [и др.] // Экологическая медицина. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 27-36.

35. Распространенность ожирения в Республике Дагестан / И. А. Шамов,

И. Г. Ахмедов, Н. В. Багомедова, Х. Г. Омарова // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 26-30.

36. Роль факторов риска в выборе метода профилактики послеродовых венозных тромбозмболических осложнений / С. В. Апресян, В. И. Димитрова, С. А. Папоян [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 54-58.

37. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 1-51.

38. Рыбас, А. В. Острый инфаркт миокарда у беременной на фоне врожденной тромбофилии / А. В. Рыбас, Е. Н. Данилова, И. Б. Павлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – № 5-6. – С. 200-204.

39. Серегина, Д. С. Ожирение – ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов / Д. С. Серегина, И. П. Николаенков, Т. У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 2. – С. 73-82.

40. Современный подход к скринингу тромбофилических состояний и профилактике венозных тромбозмболических осложнений во время беременности / И. А. Лапина, Ю. Э. Доброхотова, Т. Г. Кольтинова, В. В. Таранов // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 110-115.

41. Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом / И. А. Кузина, Е. В. Гончарова, Н. С. Мартиросян [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 9. – С. 598-604.

42. Сурина, М. Н. NEAR MISS и материнская смертность в Кемеровской области / М. Н. Сурина, Е. М. Зеленина, Н. В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – № 1. – С. 3-7.

43. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии / Е. Б. Передеряева, Т. Б. Пшеничникова, Е. В. Донина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 60-67.

44. Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль

антикоагулянтной терапии / А. Л. Мелкумян, А. Л. Берковский, С. А. Васильев, Е. В. Сергеева // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 256-266.

45. Тромбофилия в акушерской практике / А. П. Мельников, М. Г. Кашук, К. Н. Ахвледиани, И. Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-20.

46. Тромбофилия и беременность / М. В. Галайко, О. В. Рыбина, М. С. Литвиненко [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 409-412.

47. Успешное самопроизвольное родоразрешение пациентки с флотирующим тромбозом во время беременности / Е. В. Дулаева, В. А. Сибряева, С. В. Новикова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 86-89.

48. Ходжаева, З. С. Наследственные тромбофилии: влияние на репродуктивную функцию и качество жизни женщины / З. С. Ходжаева // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 4. – С. 10-14.

49. Хромылев, А. В. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия / А. В. Хромылев, А. Д. Макацария // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 27-33.

50. Хрыщанович, В. Я. Профилактика и лечение венозной тромбоэмболии при беременности и в послеродовом периоде / В. Я. Хрыщанович, Н. Я. Скобелева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 5. – С. 599-615.

51. Что изменилось за год в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц? / В. О. Бицадзе, М. С. Зайнулина, Д. Х. Хизроева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 533–545.

52. Шишкин, А. Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением / А. Н. Шишкин, А. И. Князева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 4-11.

53. Эпидемиология венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов из группы высокого риска и роль сурального синуса в инициации

тромботического процесса / Л. А. Лаберко, Г. В. Родоман, В. Е. Баринов, К. В. Лобастов // Хирургия. – 2013. – № 6. – С. 38-43.

54. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // Russian J. Cardiol. – 2020. – Vol. 25, № 8. – P. 180-239.

55. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction / S. Y. Lee, C. M. Rhee, A. M. Leung [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 376-383.

56. A Swedish register-based study exploring primary postpartum hemorrhage in 405 936 full term vaginal births between 2005 and 2015 / L. Thies-Lagergren, L. J. Kvist, K. Gottvall, E. Jangsten // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2021. – Vol. 258. – P. 184-188.

57. Abou-Ismaïl, M. Y. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review / M. Y. Abou-Ismaïl, D. Citla Sridhar, L. Nayak // Thrombos. Res. – 2020. – Vol. 192. – P. 40-51.

58. ACOG Practice Bulletin No. 196: thromboembolism in pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 132, № 1. – P. e1-e17.

59. Almukhtar, S. H. The impact of maternal obesity on newborn and maternal health status / S. H. Almukhtar, J. M. Hassan, Y. Z. Abdulkareem // Obes. Metabolism. – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 417-424.

60. Alwash, S. M. The association of general obesity, central obesity and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: Evidence from a systematic review and meta-analysis / S. M. Alwash, H. D. McIntyre, A. Mamun // Obes. Res. Clin. Pract. – 2021. – Vol. 15, № 5. – P. 425-430.

61. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 132. – P. e1–e17.

62. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Venous thromboembolism in the context of pregnancy / S. M. Bates, A. Rajasekhar, S. Middeldorp [et al.] // Blood Adv. – 2018. – Vol. 2, № 22. –

P. 3317-3359.

63. Approach to the evaluation and treatment of venous thromboembolism in pregnancy / B. Brenner, E. Grandone, A. Makatsariya [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2021. – Vol. 39, № 5-6. – P. 186-193.

64. Approach to thrombophilia in pregnancy—a narrative review / M. Samfireag, C. Potre, O. Potre [et al.] // *Medicina (Lithuania)*. – 2022. – Vol. 58, № 5. – P. 692.

65. Association between maternal adiposity measures and adverse maternal outcomes of pregnancy: Systematic review and meta-analysis / N. Heslehurst, L. Ngongalah, T. Bigirimurame [et al.] // *Obes. Rev.* – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. e13449.

66. Association of BMI and interpregnancy BMI change with birth outcomes in an Australian obstetric population: A retrospective cohort study / C. R. Knight-Agarwal, L. T. Williams, D. Davis [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. e010667.

67. Association of maternal obesity with fetal and neonatal death: Evidence from South and South-East Asian countries / R. Haque, S. A. Keramat, S. M. Rahman [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. e0256725.

68. Associations between pre pregnancy body mass index and occurrence and clinical features of preeclampsia / L. Wu, Y. Chen, X. Guan [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2021. – Vol. 56, № 2. – P. 96-101.

69. Bagaria, S. J. Strategies for diagnosis and prevention of venous thromboembolism during pregnancy / S. J. Bagaria, V. B. Bagaria // *J. Pregnancy*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 206858.

70. Bates, S. M. Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism / S. M. Bates // *Hematology*. – N.Y., 2007. – P. 143-150.

71. Bu, H. R. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / H. R. Bu. – Paris, 2014. – 428 p.

72. Canadian Society of Thoracic Radiology/Canadian Association of



Radiologists Best practice guidance for investigation of acute pulmonary embolism, part 1: acquisition and safety considerations / E. T. Nguyen, C. Hague, D. Manos [et al.] // *Canad. Assoc. Radiol. J.* – 2022. – Vol. 73, № 1. – P. 203-213.

73. Carbillon, L. Premature cardiac disease and death after preterm preeclampsia in women whose infant was small for gestational age / L. Carbillon // *JAMA Cardiol.* – 2018. – Vol. 3, № 7. – P. 664.

74. Carlson, N. S. Parturition dysfunction in obesity: Time to target the pathobiology / N. S. Carlson, T. L. Hernandez, K. J. Hurt // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 135.

75. Cesarean wound closure in body mass index 40 or greater comparing suture to staples: a randomized clinical trial / R. L. Rodel, K. M. Gray, T. E. Quiner [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. 100271.

76. Characteristics associated with uncomplicated pregnancies in women with obesity: a population-based cohort study / S. Relph, Y. Guo, A. L. J. Harvey [et al.] // *BMC Pregn. Childbirth.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 182.

77. Chen, C. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model / C. Chen, X. Xu, Y. Yan // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. 0202183.

78. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: Relation to ghrelin and oxidative stress / E. A. Hamed, M. M. Zakary, N. S. Ahmed, R. M. Gamal // *Diabet. Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 434-441.

79. Clinical significance of unexplained persistent sinus tachycardia in women with structurally normal heart during the peripartum period / D. Varrias, N. Sharma, R. Hentz [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 677.

80. Closed incision negative pressure wound therapy versus standard dressings in obese women undergoing caesarean section: Multicentre parallel group randomised controlled trial / B. M. Gillespie, J. Webster, D. Ellwood [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol. 373. – P. n893.

81. CMACE. Saving Mothers' Lives. Centre for Maternal and Child Enquiries.

Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-08. the eighth report on confidential enquires into maternal deaths in the United Kingdom / CMACE // BJOG. – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 1-203.

82. Cohain, J. S. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more / J. S. Cohain, R. E. Buxbaum, D. Mankuta // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 112-114.

83. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland / L. Doi, A. J. Williams, L. Marryat, J. Frank // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. e026168.

84. Combination anticoagulation strategy in pregnancy with mechanical valves: The KYBELE study / M. Özkan, A. Güner, S. Gündüz [et al.] // Amer. Heart J. – 2024. – Vol. 273. – P. 21-34.

85. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: Results from aGWAS approach / D. A. Trégouët, S. Heath, N. Saut [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 21. – P. 5298-5303.

86. CRP, but not TNF- $\alpha$  or IL-6, decreases after weight loss in patients with morbid obesity exposed to intensive weight reduction and balneological treatment / D. Rość, C. Adamczyk, J. Boinska [et al.] // J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 404-411.

87. Cytokines in the perinatal period – Part i / A. Chau, J. C. Markley, J. Juang, L. C. Tsen // Int. J. Obstet. Anesthesia. – 2016. – Vol. 26. – P. 39-47.

88. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis / M. Bellesini, H. Robert-Ebadi, C. Combescure [et al.] // J. Thrombos. Haemostas. – 2021. – Vol. 19, № 10. – P. 2454-2467.

89. Decidual hemostasis, inflammation, and angiogenesis in pre-eclampsia / C. J. Lockwood, S. J. Huang, G. Krikun [et al.] // Semin. Thrombos. Hemostas. – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 158-164.

90. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis / D. O. Okorodudu, M. F.

Jumean, V. M. Montori [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2010. – Vol. 34, № 5. – P. 791-799.

91. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Fashion or science? / A. Armstrong, R. Daw, C. Hansell [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 996-1002.

92. Effectiveness, safety, and costs of thromboprophylaxis with enoxaparin or unfractionated heparin in inpatients with obesity / A. Amin, A. Kartashov, W. Ngai [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – № 10. – P. 1163684.

93. Effects of maternal anthropometrics on pregnancy outcomes in South Asian women: a systematic review / E. Slack, J. Rankin, D. Jones, N. Heslehurst // *Obes. Rev.* – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 485-500.

94. Effects of obesity and thrombophilia on the risk of abortion in women undergoing in vitro fertilization / M. Candeloro, M. Di Nisio, A. Ponzano [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 594867.

95. Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies / D. Das, N. R. Shruthi, A. Banerjee [et al.] // *Front. Nutr.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1221438.

96. Epigenetic modification of the von willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / X. D. Manz, R. Szulcek, X. Pan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 205, № 7. – P. 808-818.

97. Factors associated with prospective leptin concentrations throughout pregnancy in pregestational normal weight, overweight and obese women / A. B. Franco-Sena, L. C. de Oliveira, T. de Jesus Pereira Pinto [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 82, № 1. – P. 127-135.

98. Female obesity increases the risk of miscarriage of euploid embryos / M. Cozzolino, J. A. García-Velasco, M. Meseguer [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 115, № 6. – P. 1495-1502.

99. Galic, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J. S. Oakhill, G. R. Steinberg // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 316, № 2. – P. 129-139.

100. Gangakhedkar, G. R. Physiological changes in pregnancy / G. R. Gangakhedkar, A. C. Kulkarni // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. S189-S192.
101. Gibson, C. S. Anticoagulants and pregnancy: When are they safe? / C. S. Gibson, R. Powrie // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2009. – Vol. 76, № 2. – P. 113-127.
102. Gu, S. X. Redox mechanisms of platelet activation in aging / S. X. Gu, S. Dayal // *Antioxidants.* – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 995.
103. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S. M. Bates, S. Middeldorp, M. Rodger [et al.] // *J. Thrombos. Thrombolys.* – 2016. – Vol. 41, № 1. – P. 92-128.
104. Harris, S. A. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review / S. A. Harris, R. Velineni, A. H. Davies // *J. Vasc. Intervent. Radiol.* – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 354-360.
105. He, X. J. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies / X. J. He, R. xue Dai, C. L. Hu // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 27-33.
106. High prevalence of sticky platelet syndrome in patients with infertility and pregnancy loss / E. Yagmur, E. Bast, A. S. Mühlfeld [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 1328.
107. Hu, X. Uteroplacental circulation in normal pregnancy and preeclampsia: Functional adaptation and maladaptation / X. Hu, L. Zhang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8622.
108. Impact of inherited thrombophilia on pregnancy complications and the role of low-molecular-weight heparin therapy: a case-control study / D. Maglic, V. Mandic-Markovic, Z. Mikovic [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2025. – Vol. 61, № 7. – P. 1131.
109. Impact of maternal obesity and breastfeeding intention on lactation intensity and duration / N. E. Marshall, B. Lau, J. Q. Purnell, K. L. Thornburg // *Matern. Child Nutrit.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. e12732.
110. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A systematic review and meta-analysis / K. Meng, X. Hu, X. Peng, Z.

Zhang // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 245-253.

111. Influence of glucoregulation quality on c-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  level in patients with diabetes type 1 / M. Mitrovic, T. Ilic, E. Stokic [et al.] // Vojnosanit. Pregl. – 2011. – Vol. 68, № 9. – P. 756-761.

112. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and postpartum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / I. M. Bistervels, A. Buchmüller, H. M. G. Wiegers [et al.] // Lancet. – 2022. – Vol. 400, № 10365. – P. 1777–87.

113. Jain, C. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation / C. Jain // Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. 186.

114. James, A. H. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period / A. H. James, V. F. Tapson, S. Z. Goldhaber // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193, № 1. – P. 216-219.

115. James, A. H. Venous thromboembolism in pregnancy / A. H. James // Arterioscleros. Thrombos. Vasc. Biol. – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 326-331.

116. Jamwal, S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders / S. Jamwal, S. Sharma // Inflammat. Res. – 2018. – Vol. 67, № 5. – P. 391-405.

117. Khare, M. Acquired thrombophilias and pregnancy / M. Khare, C. Nelson-Piercy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 491-507.

118. Krivak, T. C. Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology / T. C. Krivak, K. K. Zorn // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 109, № 3. – P. 761-777.

119. Langley-Evans, S. C. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review / S. C. Langley-Evans, J. Pearce, S. Ellis // J. Hum. Nutrit. Dietetics. – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 250-264.

120. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a

randomised trial of two doses / S. M. Bleker, A. Buchmüller, C. Chauleur [et al.] // *Thromb. Res.* – 2016. – Vol. 144. – P. 62–6.

121. Low-molecular-weight-heparin and pregnancy, when the dose does it: a nephrologist's opinion: reply to a rebuttal / J. E. R. van Lennep, E. Meijer, F. J. C. M. Klumper [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9, № 10. – P. 2129–30.

122. Makris, M. Thrombophilia: grading the risk / M. Makris // *Blood.* – 2009. – Vol. 113, № 21. – P. 5038-5039.

123. Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline / J. B. Segal, M. B. Streiff, L. V. Hofmann [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, № 3. – P. 211-222.

124. Marik, C. E. Venous thromboembolic disease and pregnancy / C. E. Marik, L. A. Plante // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 19. – P. 2025-2033.

125. Maternal body mass index and risk of obstetric, maternal and neonatal outcomes: A cohort study of nulliparous women with spontaneous onset of labor / R. Dalbye, N. Gunnes, E. Blix [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2021. – Vol. 100, № 3. – P. 521-530.

126. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: A systematic review and meta-analysis / D. Aune, O. D. Saugstad, T. Henriksen, S. Tonstad // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, № 15. – P. 1536-1546.

127. Maternal obesity in prolonged pregnancy: Labor, mode of delivery, maternal and fetal outcomes / C. Lauth, J. Huet, C. Dolley [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 101909.

128. Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester / B. J. Meyer, F. M. Stewart, E. A. Brown [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 643-652.

129. Maternal obesity-induced decreases in plasma, hepatic and uterine polyunsaturated fatty acids during labour is reversed through improved nutrition at conception / R. Muir, G. Liu, R. Khan [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 3389.

130. Metabolic abnormalities, rather than body mass index, associated with

increased risk of recurrent stroke in hospitalized stroke patients: a cross-sectional study / X. Huang, J. Zhou, H. Zhang [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 10, № 20. – P. 1130.

131. Metz, T. D. ACOG Practice Bulletin No. 197: inherited thrombophilias in pregnancy / T. D. Metz, N. S. Silverman // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132, № 1. – P. E18-E34.

132. Microparticles bearing tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in gestational vascular complications / A. Aharon, S. Katzenell, T. Tamari, B. Brenner // *J. Thrombos. Haemostas.* – 2009. – Vol. 7, № 6. – P. 1047-1050.

133. Middeldorp, S. Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom? / S. Middeldorp, C. Naue, C. Köhler // *Hamostaseologie.* – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 54-64.

134. Middleton, P. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period / P. Middleton, E. Shepherd, J. C. Gomersall // *Cochrane Databas. System. Rev.* – 2021. – Vol. 2021, № 3. – P. CD001689.

135. Morris, J. M. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period / J. M. Morris, C. S. Algert, C. L. Roberts // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 998-1003.

136. Nichols, K. M. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC Focus Seminar / K. M. Nichols, S. Henkin, M. A. Creager // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 18. – P. 2128-2141.

137. Novel role for the AnxA1-Fpr2/ALX signaling axis as a key regulator of platelet function to promote resolution of inflammation / E. Y. Senchenkova, J. Ansari, F. Becker [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140, № 4. – P. 319-335.

138. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A. A. da Silva [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, № 6. – P. 367-385.

139. Pabinger, I. Pregnancy-associated thrombosis / I. Pabinger, H. Grafenhofer // *Wiener Klin. Wochenschr.* – 2003. – Bd. 115, № 13-14. – S. 482-484.

140. Point-of-care ultrasound for bedside diagnosis of lower extremity DVT / M. E. Barrosse-Antle, K. H. Patel, J. A. Kramer, C. M. Baston // *Chest*. – 2021. – Vol. 160, № 5. – P. 1853-1863.
141. Poniedziałek-Czajkowska, E. Preeclampsia and obesity—the preventive role of exercise / E. Poniedziałek-Czajkowska, R. Mierzyński, B. Leszczyńska-Gorzelak // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2023. – Vol. 20, № 2. – P. 1267.
142. Practice Bulletin No. 132. Antiphospholipid syndrome // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 6. – P. 1514-1521.
143. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: Out in “LEFt” field? / W. S. Chan, A. Lee, F. A. Spencer [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151, № 2. – P. 85-92.
144. Prediction of uncomplicated pregnancies in obese women: A prospective multicentre study / M. C. Vieira, S. L. White, N. Patel [et al.] // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 194.
145. Predictive value of coagulation function and D-dimer for pregnancy outcome in pregnancy-induced hypertension / Y. Zhang, H. Li, W. Guo [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 1150-1158.
146. Predictors of adverse pregnancy outcomes in pregnant women living with obesity: a systematic review / R. Fakhraei, K. Denize, A. Simon [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 4. – P. 2063.
147. Preeclamptic women are at significantly higher risk of future cardiovascular outcomes over a 15-year period / M. D. Gastrich, S. Zinonos, G. Bachmann [et al.] // *J. Women’s Health*. – 2020. – Vol. 29, № 1. – P. 74-83.
148. Pregnancy outcomes of overweight and obese women aged 35 years or older – A registry-based study in Finland / R. Lamminpää, K. Vehviläinen-Julkunen, M. Gissler [et al.] // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 133-142.
149. Pregnancy weight gain by gestational age and stillbirth: a population-based cohort study / K. Johansson, J. A. Hutcheon, L. M. Bodnar [et al.] // *Int. J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 125, № 8. – P. 973-981.
150. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of



venous thrombosis in the MEGA study / E. R. Pomp, A. M. Lenselink, F. R. Rosendaal, C. J. M. Doggen // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 632-637.

151. Pregnancy-adapted years algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism / L. M. van der Pol, C. Tromeur, I. M. Bistervels [et al.] // *Obstet. Anesthes. Digest.* – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 138-139.

152. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis / F. Lussana, M. Coppens, M. Cattaneo, S. Middeldorp // *Thrombos. Res.* – 2012. – Vol. 129, № 6. – P. 673-680.

153. Pre-pregnancy obesity vs. Other risk factors in probability models of preeclampsia and gestational hypertension / M. Lewandowska, B. Więckowska, S. Sajdak, J. Lubiński // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 1-19.

154. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women / L. J. Tanz, J. J. Stuart, C. L. Williams [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, № 6. – P. 578-589.

155. Prevalence and risk factors for early, undesired weaning attributed to lactation dysfunction / A. M. Stuebe, B. J. Horton, E. Chetwynd [et al.] // *J. Women's Health.* – 2014. – Vol. 23, № 5. – P. 404-412.

156. Prevalence and role of antithrombin III, protein C and protein S deficiencies and activated protein C resistance in Kosovo women with recurrent pregnancy loss during the first trimester of pregnancy / Y. Mekaj, S. Lulaj, F. Daci [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 224-229.

157. Prognostic factors for pregnancy-related pelvic girdle pain, a systematic review / F. Wuytack, D. Daly, E. Curtis, C. Begley // *Midwifery.* – 2018. – Vol. 66. – P. 70-78.

158. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adiponkines in students with central obesity / A. El-Wakkad, N. E. M. Hassan, H. Sibaii, S. R. El-Zayat // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 61, № 2. – P. 682-687.

159. Pulmonary embolism in pregnancy / G. Bourjeily, M. Paidas, H. Khalil [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9713. – P. 500-512.

160. Regulation of IL-10 and IL-12 production and function in macrophages and

dendritic cells / X. Ma, W. Yan, H. Zheng [et al.] // *F1000Research*. – 2015. – Vol. 4. – P. 1-13.

161. Reichetzeder, C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics / C. Reichetzeder // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2021. – Vol. 75, № 12. – P. 1710-1722.

162. Relationship between maternal central obesity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Yao, Q. Chang, Q. J. Wu [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6303820.

163. Relationship between weight retention at 6 weeks postpartum and the risk of large-for-gestational age birth in a second pregnancy in China: A retrospective cohort study / J. Liu, G. Song, G. Zhao, T. Meng // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. e049903.

164. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution / A. A. Khalafallah, A.-R. O. Ibraheem, Q. Y. Teo [et al.] // *ISRN Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-6.

165. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom / A. A. Sultan, L. J. Tata, J. West [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 19. – P. 3953-3961.

166. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: A nationwide prospective cohort / R. A. Virkus, E. Løkkegaard, Ø. Lidegaard [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e96495.

167. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews / J. Marchi, M. Berg, A. Dencker [et al.] // *Obes. Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 621-638.

168. Robert-Ebadi, H. Diagnostic management of pregnant women with suspected pulmonary embolism / H. Robert-Ebadi, G. Le Gal, M. Righini // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 851985.

169. ROS in platelet biology: Functional aspects and methodological insights / E. Masselli, G. Pozzi, M. Vaccarezza [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 14. – P. 1-35.

170. Sandhu, J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health / J. Sandhu // *Neonatal Today*. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 10-12.
171. Sanghavi, M. Cardiovascular physiology of pregnancy / M. Sanghavi, J. D. Rutherford // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 1003-8.
172. Saucedo, M. Maternal mortality, frequency, causes, women's profile and preventability of deaths in France, 2013–2015 / M. Saucedo, C. Deneux-Tharaux // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2021. – Vol. 49, № 1. – P. 9-26.
173. Saving lives, improving mothers' care 2019 – lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2015–17 / M. Knight, K. Bunch, D. Tuffnell [et al.]. – UK, 2019. – 129 p.
174. Setty, T. Obesity in pregnancy / T. Setty, S. Bampoe // *Obstetric anesthesiology: an illustrated case-based approach*. – Paris, 2019. – P. 75-80.
175. Severe maternal morbidity and mortality during delivery hospitalization of class I, II, III, and super obese women / M. H. Platner, C. M. Ackerman, R. E. Howland [et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 3, № 5. – P. 100420.
176. Stasko, J. A new decade awaits sticky platelet syndrome: where are we now, how do we manage and what are the complications? / J. Stasko, C. Holly, C. Kubisz // *Exp. Rev. Hematol.* – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 53-63.
177. Study of the prevalence of obesity and its association with maternal and neonatal characteristics and morbidity profile in a population of moroccan pregnant women / F. Taoudi, F. Z. Laamiri, F. Barich [et al.] // *J. Nutr. Metab.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6188847.
178. System inflammation response index: a novel inflammatory indicator to predict all-cause and cardiovascular disease mortality in the obese population / F. Kong, J. Huang, C. Xu [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 195.
179. The association between gestational weight gain z-score and stillbirth: A case-control study / C. M. Pickens, C. J. Hogue, C. P. Howards [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 451.
180. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of

prospective cohort studies / M. A. Rodger, M. T. Betancourt, C. Clark [et al.] // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7, № 6. – P. e1000292.

181. The basic principles of pathophysiology of venous thrombosis / S. Schulman, A. Makatsariya, J. Khizroeva [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 21. – P. 11447.

182. The DiPEP Study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, d-dimer and chest X-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum / S. Goodacre, K. Horspool, C. Nelson-Piercy [et al.] // *Obstet. Anesthes. Digest.* – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 215-216.

183. The impact of inherited thrombophilia types and low molecular weight heparin treatment on pregnancy complications in women with previous adverse outcome / N. Aracic, D. Roje, I. A. Jakus [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2016. – Vol. 57, № 5. – P. 1230-1235.

184. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis / V. De Stefano, I. Martinelli, E. Rossi [et al.] // *Brit. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 135, № 3. – P. 386-391.

185. The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis / Y. H. Kim, B. Pfaller, A. Marson [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2019. – Vol. 98, № 38. – P. e17309.

186. The roles of leptin and adiponectin at the fetal-maternal interface in humans / E. Dos Santos, F. Duval, F. Vialard, M. N. Dieudonné // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 47-63.

187. The use of point-of-care ultrasound (Pocus) in the diagnosis of deep vein thrombosis / D. Varrias, L. Palaiodimos, C. Balasubramanian [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 17. – P. 3903.

188. The vital role of ATP citrate lyase in chronic diseases / A. D. Khwairakpam, K. Banik, S. Girisa [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 98, № 1. – P. 71-95.

189. Thornton, C. Coagulation in pregnancy / C. Thornton, J. Douglas // *Best*

Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 339-352.

190. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy – A report of three cases and follow up over a two year period / E. L. Holden, H. Ranu, A. Sheth [et al.] // *Thrombos. Res.* – 2011. – Vol. 127, № 1. – P. 58-59.

191. Translational insight into prothrombotic state and hypercoagulation in nonalcoholic fatty liver disease / A. Ciavarella, D. Gnocchi, C. Custodero [et al.] // *Thrombos. Res.* – 2021. – Vol. 198. – P. 139-150.

192. Trends in prepregnancy obesity and association with adverse pregnancy outcomes in the united states, 2013 to 2018 / M. C. Wang, C. M. Freaney, A. M. Perak [et al.] // *J. Amer. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 17. – P. e020717.

193. Ugwoke, C. K. Skeletal muscle microvascular dysfunction in obesity-related insulin resistance: pathophysiological mechanisms and therapeutic perspectives / C. K. Ugwoke, E. Cvetko, N. Umek // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 847.

194. Unusually high prevalence of the prothrombotic FV (Leiden) and F2 c.20210G>A mutations in Dagestani patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy / G. Radzhabova, A. Motreva, O. Kalmykova [et al.] // Congress on open issues in thrombosis and hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on clinical hemostasiology and hemorheology. – Saint-Petersburg, 2018. – P. 56-57.

195. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / S. M. Bates, I. A. Greer, J. Hirsh, J. S. Ginsberg // *Chest.* – 2004. – Vol. 126, № 3. – P. 627S-644S.

196. van der Meijden, C. E. J. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives / C. E. J. van der Meijden, J. W. M. Heemskerk // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 166-179.

197. Venous thromboembolism as a cause of severe maternal morbidity and mortality in the United States / K. Abe, E. V. Kuklina, W. C. Hooper, W. M. Callaghan // *Semin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 43, № 4. – P. 200-204.

198. Venous thromboembolism during pregnancy / L. T. Dresang, C. Fontaine, L. Leeman, V. J. King // *Amer. Fam. Physic* – 2008. – Vol. 77, № 12. – P. 1709-1716.

199. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period:

risk factors, diagnostic testing, and treatment / B. C. Maughan, M. Marin, J. Han [et al.] // *Obstet. Gynecol. Survey*. – 2022. – Vol. 77, № 7. – P. 433-444.

200. Venous thromboembolism in pregnancy: challenges and solutions / D. Varrias, M. Spanos, D. G. Kokkinidis [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2023. – Vol. 19. – P. 469-484.

201. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy – Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / S. M. Bates, A. Greer, S. Middeldorp [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, № 2. – P. e691S-e736S.

202. Weight management across preconception, pregnancy, and postpartum: A systematic review and quality appraisal of international clinical practice guidelines / C. L. Harrison, H. Teede, N. Khan [et al.] // *Obes. Rev.* – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. e13310.

203. Yao, R. The risk of perinatal mortality with each week of expectant management in obese pregnancies / R. Yao, B. L. Schuh, A. B. Caughey // *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 434-441.

204. Zotz, R. B. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism / R. B. Zotz, A. Gerhardt, R. E. Scharf // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 243-259.