

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА,  
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ**

**УДК: 618.39; 616.151.5**

На правах рукописи

**САИДОВА МАВЗУНА ИСЛОМУДИНОВНА**

**ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ У  
ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЯМИ В СОЧЕТАНИИ С  
НАРУШЕНИЯМИ ОБМЕНА ФОЛАТОВ**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.01 - Акушерство и гинекология

**Научный руководитель:** кандидат медицинских наук,  
доцент **Г.Т. Расулова**

Душанбе - 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Перечень сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>4</b>
<b>Введение.....</b>	<b>6</b>
<b>Общая характеристика исследования.....</b>	<b>9</b>
<b>ГЛАВА 1. Поиск основных причин репродуктивных потерь и пути их профилактики (обзор литературы)</b>	
1.1. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема в мире...	17
1.2. Современные представления о тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов как причины репродуктивных потерь.....	25
1.3. Морфологические особенности плаценты в норме и при патологии.	32
1.4. Методы коррекции и профилактики акушерских осложнений при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов .....	36
<b>ГЛАВА 2. Клиническая характеристика обследованных групп</b>	
2.1. Материалы исследования.....	40
2.2. Методы исследования.....	43
<b>ГЛАВА 3. Медико-социальная и клинико-лабораторная характеристика беременных женщин с потерями беременности на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов</b>	
3.1. Оценка соматического, репродуктивного и семейного статуса у женщин с тромбофилиями и нарушениями обмена фолатов .....	52
3.2. Оценка состояния психоэмоционального статуса у женщин с потерями беременности в анамнезе .....	58
3.3. Особенности гемостазиологических исследований у пациенток с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов .....	66
3.4. Особенности течения беременности и родов при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов.....	74
3.5. Гистологическое строение последа при тромбофилиях и	

нарушениях обмена фолатов .....	82
3.6. Особенности фетометрических и доплерометрических показателей у женщин с репродуктивными потерями при тромбофилиях и нарушениях фолатного обмена.....	89
 <b>ГЛАВА 4. Результаты профилактических и лечебных мероприятий при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов</b>	
4.1. Применение патогенетических схем лечения при различных видах сочетания тромбофилий и нарушений обмена фолатов .....	98
4.2. Алгоритм ведения беременных женщин с репродуктивными потерями на фоне тромбофилий и нарушений обмена фолатов .....	108
 <b>ГЛАВА 5. Обсуждение полученных результатов исследования.....</b>	
<b>Выводы .....</b>	123
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....</b>	124
<b>Список литературы.....</b>	126
<b>Список научных публикаций соискателя ученой степени по теме диссертации .....</b>	146

## **ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД - артериальное давление

АО - аорта плода

АП - артерия пуповины

АМГФ - а-2-микроглобулин фертильности

АЧТВ - активированная частичная тромбиновое время

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЗМВС - заболевания мочевыделительной системы

ИМТ- индекс массы тела

ИР - индекс резистентности

ИПОвСЗ РТ- Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

ИФА - иммуноферментный анализ

КСК - кривые скоростей кровотока

МЗ СЗН РТ - министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

НМГ - низкомолекулярный гепарин

ОРВИ - острые респираторно-вирусные инфекции

ПАМГ - плацентарный  $\alpha$ 1-микроглобулин

ПИ - пульсационный индекс

ПН- плацентарная недостаточность

ПК - плацентарно-плодовый коэффициент

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПР- преждевременные роды

ПЭ - преэклампсия  
ПЦР- полимерная цепная реакция  
РП - репродуктивные потери  
СДО – систоло - диастолическое отношение  
СЗРП - синдром задержки развития плода  
ТГМУ -Таджикский государственный медицинский университет  
ТНИИ АГ и П - Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХПН - хроническая плацентарная недостаточность  
ХЭ- хронический эндометрит  
F2- протромбин – фактор свертываемости крови II  
F5-проакцелерин – фактор свертываемости крови V  
F7-проконвертин – фактор свертываемости крови VII  
F13A1 - фибриза - фибриностабилизирующий фактор XIII  
FGB -бета-цепь фибриногена  
HLA - human leukocyte antigen  
ITGA2 – интегрин альфа-2 – гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов  
ITGB3 – интегрин бета субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов  
MTHFR- метилтетрагидрофолатредуктаза  
MTR – метионин-синтаза  
MTRR – метионин -синтаза-редуктаза  
PAI -1 - ингибитор активатора плазминогена -1 (серпаин)  
TPP1 - ингибитор внешнего пути свертывания

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Потери беременности остаются предметом дискуссии среди научных обществ акушеров-гинекологов практически всех стран мира. В мире ежегодно происходит 23 миллиона выкидышей, что приводит к 44 потерям беременности каждую минуту [R. Linnakaari, N. Helle, 2019; C. Banno, M. Sugiura-Ogasawara, T. Ebara et al., 2020; K. Chong, W. Li et.al, 2021; S. Quenby et al., 2021].

В самом последнем руководстве по невынашиванию беременности от European Society of Human Reproduction and Embryology говорится, что привычная потеря беременности — это неудача двух и более клинически признанных беременностей [ESHRE guideline, 2023]. При этом репродуктивные потери не могут не откладывать ощутимый психоэмоциональный стресс. Депрессия и беспокойство после потерь плода являются наиболее распространенными психическими расстройствами среди женщин как из стран с низким, так и из стран с высоким уровнем дохода. Психологические последствия включают увеличения риска тревоги, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, которые в ряде случаев требуют медикаментозной коррекции, порой медикаментозной [S. Faleschini, 2021]. Во многом страдает и качество жизни семьи [А.А. Сверчинская, 2018; J. Farren, 2018; К.Н. Koly, 2023].

Помимо всего, проблема невынашивания беременности имеет и социальное – экономическое значение. Для экономики страны большой проблемой является выхаживание и интенсивная терапия недоношенных новорожденных, а также содержание инвалидов с детства, удельный вес которых не мал за счет рождения маловесных, глубоко недоношенных детей.

М. С. Magnus с соавторами в проспективном исследовании установили, что после первого спонтанного прерывания беременности среди нерожавших женщин риск повторной потери беременности увеличивается примерно на 11%, а после двух и более самопроизвольных потерь – доходит до 40% [М.С. Magnus, 2019].

В Республике Таджикистан за 2021 по данным официальной статистики МЗ СЗНРТ на каждые 1000 живорожденных зарегистрировано в среднем 53 потери беременности [Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения за 2021 год, Душанбе, 2022].

За годы независимости Республики Таджикистан в данном направлении имеются также многочисленные отечественные исследования и публикации [Ф.М. Абдурахманов, 1994; Г.Т. Расулова, 2000; Ш.Т. Муминова, 2007; Л.С. Тулаева, 2011; М.С. Рустамова, 2012].

Необходимо отметить, что в последние годы изменился спектр причин невынашивания, при этом частота его продолжает оставаться стабильной [S. Quenby et al., 2021].

Отдельной большой группой на сегодняшний день выделены факторы, обуславливающие потери беременности на фоне имеющихся либо возникающих нарушений свертывающей системы крови в результате генетически детерминированных тромбофилий и полиморфизма генов фолатного цикла, приводящих к осложнениям и потере беременности на любом ее этапе, в том числе и на ранних сроках [Н.М. Пасман, 2019; А.П. Момот, 2020; Y. Wen, 2023].

По сей день проблема наследственных тромбофилий в акушерстве и гинекологии изучена не до конца, однако в отношении определенных полиморфизмов генов общепризнана роль в развитии невынашивания беременности. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют целому ряду исследователей выделить генетические тромбофилии и полиморфизмы генов фолатного цикла в отдельную группу ведущих причин репродуктивных потерь.

Всемирные программы в области антенатального наблюдения и сопровождения беременности определили целесообразность приема фолиевой кислоты для профилактики врожденных пороков развития. Так, согласно рекомендациям, ВОЗ определена доза и сроки приема фолиевой кислоты в национальных рекомендациях по антенатальному наблюдению.

Недостаточность фолатного цикла способствует накоплению промежуточного продукта метаболизма метионина и цистеина – гомоцистеина и также увеличивает риск развития венозных и артериальных тромбозов, приводя к потерям [S. H. Chaudhry et al., 2019; C. M. Nwogu et al., 2020].

Однако отсутствие должных знаний сложной системы гемостаза во время беременности при сочетанных генетически обусловленных изменениях, сложность и не всегда доступность лабораторной диагностики данных состояний, диктует необходимость дальнейших исследований.

В связи с этим актуален дальнейший поиск причин репродуктивных потерь с целью лечения возникших осложнений и профилактики повторных неблагоприятных исходов.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Проведенный анализ данных литературы из источников ближнего и дальнего зарубежья, включая доказательные базы исследований по проблеме репродуктивных потерь показал, что тромбофилии и нарушения обмена фолатов играют одну из ключевых ролей в генезе потерь беременности. Наличие генетически детерминированных изменений системы гемостаза, патологически влияя на репродуктивные исходы, во многом также определяют неудовлетворительный психоэмоциональный статус женщин с преобладанием дизадаптации.

Проведенный анализ литературных источников выявил отсутствие комплексного изучения течения беременности на фоне имеющихся тромбофилий в сочетании с нарушением фолатного обмена. Большой интерес представляет детальное исследование генетических мутаций и их сочетаний, как причины неудачных исходов беременности.

В отечественных научно-исследовательских работах проблема репродуктивных потерь по причине тромбофилий и нарушений обмена фолатов остается не изученной.

Особый интерес представляет исследование гемодинамики в маточно-плацентарном комплексе и гистологическое строение плацент при



тромбофилиях и фолатных нарушениях при решении вопроса о методах и тактике родоразрешения.

Научно разработанный подход к решению проблемы дает перспективы для профилактики повторных потерь гестации и благоприятного исхода при текущей беременности с учетом коррекции выявляемых расстройств.

**Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой.** Настоящее исследование выполнено в рамках реализации научно-исследовательской работы акушерского отдела ГУ «Таджикского научно – исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ, на тему «Диагностика, лечение, прогнозирование и профилактика осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия» регистрационный номер 0119 ТД 00997.

### **Общая характеристика исследования**

**Цель исследования.** Разработка профилактических мероприятий направленных на предупреждение повторных потерь беременности на фоне тромбофилий в сочетании с нарушениями обмена фолатов.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить репродуктивный, соматический и психоэмоциональный статус женщин с повторными потерями беременности на фоне тромбофилий и нарушений обмена фолатов.
2. Выявить особенности течения беременности и родов у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов.
3. Усовершенствовать профилактические и лечебные мероприятия при ведении беременности и родов у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, обусловленными наличием тромбофилий и нарушений обмена фолатов

**Объект исследования:**

- Проспективное обследование и лечение 60 беременных женщин, с выявленными нарушениями фолатного цикла и наличием тромбофилий, в анамнезе которых имелись репродуктивные потери; изучение исходов родов
- Беременные с физиологическим течением беременности и родов – 30 женщин (контрольная группа)

**Предмет исследования:** Соматический, репродуктивный, семейный сосудисто-тромботический анамнез, оценка психо - эмоционального состояния женщин с репродуктивными потерями беременности на фоне тромбофилий и нарушений обмена фолатов; результаты лабораторных, гистологических, инструментальных исследований, оценка примененных схем терапии и изучение исходов беременностей и родов.

**Теоретические основы исследования.** Теоретическую основу исследований составили современные труды страновых специалистов, а также исследователей ближнего и дальнего зарубежья, источники доказательных баз, которые посвящены фундаментальным и научно-практическим исследованиям в области ведения беременности и родов, диагностики осложнений беременности, профилактики репродуктивных потерь и улучшения оказания услуг матерям и детям.

**Научная новизна исследования.** Впервые в регионе обосновано влияние тромбофилий в сочетании с нарушениями обмена фолатов как причины и характера репродуктивных потерь. Выявлена частота и вид мутированных генов у беременных с тромбофилическим генезом потерь беременности и фолатными нарушениями.

Показано, что при повторяющихся репродуктивных потерях в анамнезе при текущей беременности выявляется высокий уровень тревожности, депрессивности и дизадаптации психоэмоционального равновесия.

Установлена частота и характер осложнений гестационного процесса, протекающего на фоне имеющихся тромбофилий и нарушений фолатного цикла. Показано, что статистически значимо ухудшается состояние внутриутробного плода, выявляемое при фето- и доплерометрическом исследовании у данной категории пациенток.

Выявлено, что при беременности у обследованного контингента женщин на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов при доплерометрических исследованиях кровотока в маточно-плацентарном бассейне все показатели кривых скоростей кровотока в маточных артериях имели тенденцию к снижению, по аналогии с изменениями при физиологической беременности. Но при этом все уголнезависимые показатели (систола - диастолическое отношение, индекс резистентности, пульсационный индекс) превышали нормативные значения каждого исследованного гестационного срока.

Установлено, что гистологическое строение плацент у женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов выражается в виде диссоциированного созревания, инволютивно-дистрофических и циркуляторных нарушений различной степени выраженности. Анализ состояния кровенаполнения сосудистого русла также обнаруживает выраженные циркуляторные нарушения и неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов относительного малокровия и полнокровия.

Доказано, что патогенетически обоснованная терапия с учетом выявленных мутаций тромбофилий и нарушений обмена фолатов достоверно снижает процент повторных репродуктивных потерь и создает условия для благоприятного развития плода и успешного родоразрешения.

**Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.** Проведение исследования на выявление мутаций в генах системы гемостаза и фолатного цикла представляет научно-практическую ценность в выявлении одной из вероятных причин репродуктивных потерь. Специфические

исследования системы гемостаза, динамическое наблюдение за состоянием плода, ультразвуковая фетометрия и доплерометрия при тромбофилиях в сочетании с нарушением обмена фолатов позволяют объективно судить об особенностях фетоплацентарного комплекса. На основании вышеназванных критериев разработанная методика комплексной патогенетической терапии позволяет профилактировать повторные потери беременности и увеличить количество срочных родов более чем в 90% случаев (при исходных 15% срочных родов в анамнезе у данной группы).

Предложенные алгоритмы обследования в современных условиях осуществимы в Республике Таджикистан, рекомендованные схемы лечения доступны к использованию на всех уровнях оказания помощи в сфере родовспоможения.

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

1. У женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов выявляется высокий процент репродуктивных потерь, дизадаптация психоэмоционального состояния с превалированием тревожного типа реагирования. Отмечается отягощённый семейный сосудисто-тромботический и акушерский анамнез у их родственников первой линии.
2. У беременных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов течение гестационного процесса осложняется патологией околоплодной среды, угрозой прерывания, синдромом задержки развития плода и нарушениями кровотока в маточно-плацентарном комплексе, при этом не влияют на течение родового процесса. По причине неудовлетворительного состояния плода, наличия неблагоприятных перинатальных исходов в анамнезе высока вероятность оперативного родоразрешения.
3. Женщины с фолатными нарушениями и тромбофилиями, в анамнезе которых имеются репродуктивные потери, чаще являются носителями мутированных генов метилтетрогидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин - синтазы (MTR), метионин –синтаза-редуктазы (MTRR),

- серпаина (PAI-1), интергина –  $\alpha 2$ (ITGA2), фибриногена (FGB), проконвертина (F7). Изменения чаще носят мультигенный характер
4. У контингента беременных, с тромбофилиями и нарушением фолатного обмена установлены нарушения гемостаза в виде ранней гиперкоагуляции, проявляющиеся укорочением АЧТВ, повышением концентрации фибриногена, относительной тромбоцитопенией, а также увеличением концентрации Д - димера при носительстве генов интегрин – $\alpha 2$  и PAI -1 в сочетании с MTHFR677 и MTRR66; PAI -1 и FGB в сочетании с MTRR66; PAI, F13A1, ITGB3-b3 в сочетании с MTHFR1298, MTR2756, MTRR66; PAI -1 с F2 и изолированной Лейденской мутации.
  5. Гистологические исследования плацент у женщин с тромбофилией и нарушениями обмена фолатов демонстрируют высокую частоту диссоциированного созревания, инволютивно-дистрофических и циркуляторно-тромботических нарушений различной степени выраженности.
  6. Комплексная научно обоснованная патогенетическая терапия у беременных с тромбофилией в сочетании с нарушениями обмена фолатов позволила снизить процент неблагоприятных исходов беременности. Предложенные схемы лечения являются эффективными и доступными к применению на различных уровнях оказания услуг в сфере родовспоможения.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом материала исследования, статистической обработкой результатов исследований, современными методами обследования и лечения, а также публикациями по теме. Выводы и практические рекомендации основаны на научном анализе значимости факторов риска, результатов диагностики, профилактики и лечения, направленных на сохранение беременности у женщин, носителей генов

нарушения обмена фолатов и тромбофилий с репродуктивными потерями в анамнезе.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационная работа соответствует паспорту Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Республики Таджикистан по шифру специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

I. Отрасль науки: Медицинские науки.

II. Формула специальности – Акушерство и гинекология.

III. Область исследований:

3.1. – Акушерство.

3.1.2. Определение состояния внутриутробного плода. Обмен веществ, дыхание и питание внутриутробного плода. Развитие органов и систем плода. Диагностика отклонений развития плода. Влияние факторов внешней среды и лекарственных веществ на плод. Коррекция нарушений состояния внутриутробного плода.

3.1.3. Выявление изменений в организме женщины при беременности. Физиологические изменения и возможные отклонения со стороны: сердечно-сосудистой системы и крови; эндокринной системы; иммунной системы; обмена веществ; органов дыхания; органов пищеварения и выделения; опорно-двигательного аппарата; молочных желез; половой системы.

3.1.5. Отклонения в течение беременности: невынашивание, недонашивание и перенашивание плода: гестозы беременных; кровотечения во время беременности. Клиника, лечение, профилактика.

3.1.6. Течение и ведение родов. Факторы, способствующие наступлению и поддержанию родовой деятельности. Физиологическое течение родов. Аномалии родовой деятельности. Кровотечения в родах. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. Ведение родов своевременных, преждевременных, запоздалых. Оперативное родоразрешение: кесарево сечение, акушерские щипцы. Родовой травматизм.

3.1.8. Течение и ведение послеродового периода. Инволюция матки. Функция грудных желез. Грудное вскармливание. Гигиена и диета в послеродовом периоде.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Диссертантом самостоятельно выполнен поиск и анализ современной литературы по теме исследования. Совместно с руководителем определена цель и задачи исследования. Лично автором проведен набор и дальнейшая работа с материалом, анкетирование, сопровождение и консультация беременных в период набора материала, подбор необходимых медикаментозных вмешательств, наблюдение в период беременности, родов и послеродового периода, анализ полученных результатов и их сопоставление с научными фактами и нормами, статистическая обработка данных по программе Microsoft Excel.

**Апробация и реализация результатов диссертационной работы.**

Результаты работы доложены на III-ой Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» Санкт-Петербург, Российская Федерация 2021, на III-ой международной научно-практической онлайн конференции “Scientific community interdisciplinary research” Гамбург, Германия 2021, на XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Актуальные вопросы современных научных исследований» г. Душанбе 2022, в VII-ом съезде акушеров-гинекологов Республики Таджикистан, Душанбе 2022, в VII-ой международной научно-практической онлайн конференции “Theory and Practice of Science: Key Aspects” Рим, Италия 2022, научно-практической конференции с международным участием “Репродуктивное здоровье Узбекистана: достижения и планы на будущее” Самарканд, Узбекистан 2023, на межклиническом заседании акушерского отдела (протокол № 8 от 15.09.2023), на заседании проблемно-экспертной комиссии по акушерству и гинекологии ГУ ТНИИ АГиП МЗ и СЗН РТ (протокол № 5 от 26.10.2023).

Оптимизированный алгоритм обследования внедрен в практику работы отделений стационаров 3-го уровня страны, консультативно-диагностической поликлиники Государственного учреждения «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии», на базе кафедр акушерства и гинекологии Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» и Государственного образовательного учреждения «Хатлонский государственный медицинский университет».

Рационализаторское предложение «Способ коррекции гемостазиологических отклонений на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов у беременных» (№ 3 от 25.09.2023) внедрено в акушерских подразделениях стационаров 3-го уровня.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность репродуктивных центров №10 и № 13 города Душанбе. На госпитальном уровне внедрены в практическую деятельность отделений патологии беременных № 1, № 2 и специализированного акушерского отделения ГУ ТНИИ АГиП, областных перинатальных центрах городов Бохтар и Куляб, Областного родильного дома города Ходжент.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Республики Таджикистан. Разработано 1 рационализаторское предложение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация написана традиционно на 147 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал - 1,5) и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части (главы обзор литературы, материалы и методы исследования, полученные в ходе исследования результатов - 2 главы, обсуждения



результатов исследования), выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов, алгоритма ведения беременных по теме исследования, списка литературы, состоящего из 89 русскоязычных авторов и 95 англоязычных авторов, иллюстрирована 26 таблицами и 14 рисунками.

## **ГЛАВА I. Поиск основных причин репродуктивных потерь и пути их профилактики (обзор литературы)**

### **1.1. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема в мире**

Одним из самых приоритетных вопросов в сфере здравоохранения любой страны является здоровье матери и ребенка. Оценка развития страны и ее службы здравоохранения, в частности, во многом определяется показателями в области родовспоможения. Данные показатели напрямую зависят от индекса здоровья женского населения, профилактики и лечения всевозможных осложнений при беременности и родах, готовности учреждений к оказанию квалифицированной помощи, поиску новых инновационных методов диагностики и лечения. В этой связи актуальным становится вопрос наступления и сохранения желанной беременности, без каких-либо ее осложнений и потерь.

Первая литература, описывающая репродуктивные потери относится к началу 30-х годов прошлого столетия. Р. Malpas описал популяцию женщин, в которой можно было идентифицировать последовательности выкидышей, названные в то время «abortion sequences» [138]

К репродуктивным потерям ряд авторов относят потери продуктов зачатия на протяжении всего срока беременности и после ее завершения, учитывая при этом только причины, связанные с беременностью. В понятие репродуктивных потерь, наряду с плодовыми, обычно включают и материнские потери на протяжении всего срока беременности и 42 дней после

ее прекращения, а также плодовые потери в результате внематочной беременности и всех медицинских аборт, в том числе самопроизвольных и искусственных [48].

В широком понимании РП-это комплексное определение, включающее материнскую смертность, потери плода, а также смертность детей в возрасте до 1-го года [33].

Такой комплексный подход позволяет оценить динамику потерь на каждом этапе, эффективность мер, направленных на их снижение, выделить приоритеты для разработки мер профилактики.

Так как нормальное прогрессирование беременности, рост и развитие плода в благоприятных внутриутробных условиях зависит от течения гестации и механизмов регуляции в ранних сроках, сроки до 12 недель, рассматривается, как пусковой механизм развития дальнейшего неблагополучия, поэтому находятся в центре внимания научных обществ во всем мире [81].

Привычная потеря беременности остается предметом дискуссии среди научных обществ. Одной из форм ранних репродуктивных потерь является привычная потеря беременности с которым сталкиваются около 1-3% супружеских пар во всем мире [151]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет выкидыш как спонтанную потерю клинической беременности, которая происходит до 20 заверенных недель гестационного возраста.

Преждевременными роды считаются, как роды наступившие в сроки беременности от 22 недель до 36 недель и 6 дней. В соответствии со сроком беременности преждевременные роды классифицируются, как экстремально ранние ПР (22<sup>0</sup>- 27<sup>6</sup> недель), ранние ПР (28<sup>0</sup>-31<sup>6</sup> недель), ПР (32<sup>0</sup>-33<sup>6</sup> недель), поздние ПР (34<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель) [168].

По определению Британского Королевского общества акушеров гинекологов привычная потеря беременности — это три и более последовательных потерь беременности до достижения плодом

жизнеспособности [150]. Однако эксперты Американского общества по репродуктивной медицине (The American Society for Reproductive medicine Practice Committee) рассматривают привычные потери беременности как две или более потери беременности подтвержденных ультразвуковым или гистологическим методом исследования, при этом не упоминается ограничение по времени [147].

Самое последнее руководство по невынашиванию беременности от European Society of Human Reproduction and Embryology, в котором говорится, что привычная потеря беременности — это неудача двух и более клинически признанных беременностей, включая эмбриональные и плодовые потери. Также подчеркнута важность и необходимость дальнейших научных исследований направленных на поиск возможных причин повторных потерь беременности и реализацию комплексных мер по подготовке к беременности супружеской пары [117].

В последнее время все репродуктивные потери объединяют в синдром потерь плода [28, 47]. Понятие синдром потери плода включает в себя:

- один и более самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей на сроке 10 и более недель;
- мертворождение; неонатальную смертность;
- три и более самопроизвольных выкидыша до 8 недель эмбрионального развития.

Надо отметить, что в вопросах сохранения беременности и профилактики ее потерь имеется существенный шаг вперед за последние десятилетия [66, 87]. Но несмотря на многочисленные современные, высокоэффективные методы диагностики и лечения частота репродуктивных потерь остается высокой в мире по сей день.

Изменился спектр причин невынашивания, а частота ее остается стабильной. В мире ежегодно происходит 23 миллиона выкидышей, что равно 44 потерям беременности каждую минуту, причем это желанные беременности [137, 142, 179].

В популяции, распространённость женщин с одним выкидышем составляет 10,8%, с двумя выкидышами 1,9%, с тремя и более выкидышами - 0,7% [136, 152].

М. С. Magnus с соавторами в проспективном исследовании установили, что после первого спонтанного прерывания беременности среди нерожавших женщин риск повторной потери беременности увеличивается примерно на 11%, а после двух и более самопроизвольных потерь – доходит до 40% [153].

Ряд авторов отмечают, что предыдущий выкидыш увеличивает риск возникновения преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода и акушерских осложнений при последующих беременностях [143].

Следует отметить, что к ранним репродуктивным потерям относятся все случаи самопроизвольного прерывания беременности в сроках до 12 недель, что является одним из самых распространенных осложнений [70].

В среднем у 11% женщин в анамнезе имеется одно и более самопроизвольное прерывание беременности [88, 108]. В развитых странах таких, как США, Япония частота репродуктивных потерь составляет около 5-7% [102, 154].

В Республике Таджикистан за 2021 по данным официальной статистики только частота выкидыша на 1000 живорожденных составила 53,5, из них самопроизвольный выкидыш - 21,4, медицинский аборт - 18,7%, а частота преждевременных родов от общего их числа было 4,8% [72].

Ежегодный отчет ТНИИ АГ и П показал, что частота преждевременных родов в 2021 году составила 12,1%, а в 2022 году этот показатель составил 10%. От общего количество родов (более 11 тысяч) за 2022 год только репродуктивные потери до 20 недель составили более 500 случаев [20].

По данным литературных источников, частота ранних выкидышей в популяции достигает от 15% до 20%, частота привычных потерь беременности от 1% до 5%, при этом нужно отметить, что 75%-80% потерь происходит в первом триместре беременности [4, 59].

Сложность проблемы репродуктивных потерь объясняется полиэтиологичным характером данной патологии [17, 53].

В связи с этим продолжается дальнейший поиск причин потерь беременности с целью профилактики и лечения возникших осложнений.

Кроме того, проблема невынашивания беременности имеет социальное и экономическое значение. Для экономики страны большой проблемой является выхаживание и интенсивная терапия недоношенных новорожденных, а также содержание инвалидов с детства, удельный вес которых не мал за счет рождения маловесных, глубоко недоношенных детей.

При этом, неблагоприятный исход предшествующих беременностей способствует формированию патологической доминанты, которая может иметь негативные последствия для психологического благополучия супружеских пар [11, 60, 61]. Во многом страдает и качество жизни семьи, которая в ряде случаев требует коррекции, порой медикаментозной [131].

Спонтанные аборты оказывают серьезное психологическое воздействие отчасти потому, что они являются неожиданными по своей природе и имеют многогранные последствия. Психологические последствия включают увеличения риска тревоги, депрессии, посттравматического стрессового расстройства [69, 93, 112, 113].

Депрессия и беспокойство после потерь плода являются наиболее распространенными психическими заболеваниями среди женщин как из стран с низким, так и из стран с высоким уровнем дохода. Так, в Мексике 41,7% женщин, перенесшие спонтанные аборты, испытывали легкие и тяжелые депрессивные симптомы, беспокойство [118]. Масштабное исследование “случай-контроль”, проведенное в Китае, также показало, что более половины женщин имели тревожные и депрессивные симптомы в течение полутора лет после самопроизвольного аборта, и риск был выше среди тех, у кого были повторные потери [94].

Поскольку психологические расстройства после потерь беременности являются распространенной проблемой, ряд авторов предлагают разработать

доступные и эффективные инструменты скрининга и варианты лечения последствий выкидыша для психического здоровья [171].

Данная проблема является медико-социально значимой для любой страны, требующей дальнейшего изучения и решения [157].

Многочисленными исследованиями прежних лет выявлены наиболее частые причины потерь беременности. К последним относятся эндокринные нарушения репродуктивной системы, пороки развития органов малого таза, инфекционные заболевания, патологические иммунологические процессы и генетические изменения. Как правило потери беременности являются следствием не одной, а целого комплекса причин, действующих одновременно или последовательно [68, 139, 180].

О.В. Носкова в своем исследовании показала, что у 68,9% женщин с репродуктивными потерями в анамнезе выявляется смешанный генез невынашивания беременности [46].

Доказано, что 60% беременностей нивелируются в период первого менструального цикла, 10% - составляют самопроизвольные выкидыши и всего лишь 30% заканчиваются рождением ребенка [170].

Известно, что хромосомные aberrации рассматриваются как первопричина репродуктивных потерь в раннем сроке. Установлено, что около 50% спорадических ранних выкидышей обусловлено хромосомными дефектами [49, 85]. Некоторые авторы убеждены, что чем раньше при беременности потеря, тем выше частота хромосомных аномалий. Доля хромосомной патологии как причины ранних потерь беременности составляет 90% в доэмбриональном периоде, 41%-50% в сроках 8-11 недель и в сроках 16-19 недель она снижается до 30%. Большинство спонтанных потерь беременности вызваны эмбриональной анеуплоидией [115, 144, 170].

Некоторые авторы до сих пор утверждают, что ранние самопроизвольные выкидыши — это результат естественного отбора обусловленное дефектом генетического материала и считают не уместным

обследование и реабилитацию супружеских пар после перенесенной репродуктивной потери [30, 52].

Однако большинство аномалий эмбриона не являются наследственными, а появляются в результате мутаций в гаметах родителей или зиготе на ранних стадиях ее деления в процессе развития и дифференцировки эмбриобласта.

По данным ряда исследователей основная масса спонтанно прервавшихся на ранних сроках беременностей без аномалий кариотипа вызвано нарушением процесса имплантации [45, 57, 89]

В ряде литературных источников получены неопровержимые сведения существенной роли эндометриальных белков в процессах имплантации, наиболее значимыми из которых является  $\alpha$ -2-микроглобулин фертильности (АМГФ). АМГФ выступает индикатором активности желез матки, а плацентарный  $\alpha$ 1-микроглобулин (ПАМГ) – децидуализации эндометрия. При хронических воспалительных процессах эндометрия снижается выработка эндометрием вышеуказанных белков, обладающих иммуносупрессорным действием [35, 109].

По мнению некоторых авторов, острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, в частности хронический эндометрит, являются основными причинами невынашивания беременности, причем обострения последних не является обязательным условием [84]. М. В. Андреева и соавторы у 61,0-73,1% женщин с невынашиванием беременности подтвердили диагноз ХЭ по результатам гистологического исследования [6]. Однако фактическую распространенность трудно описать, потому что нет консенсуса в отношении лучшего метода диагностики.

Важное место занимают также иммунологические, гормональные изменения, инвазивные вмешательства, которые прямо или косвенно влияют на морфофункциональное состояние эндометрия, нарушая процессы имплантации плодного яйца, развития хориона и эмбриона [10, 64].

Потери беременности также часто связаны с аномалии развития матки, у 10-25% женщин с потерями беременности в анамнезе при обследовании выявляются врожденные дефекты матки [7, 75]. В популяции высокого риска наиболее распространены маточные перегородки. Хотя некоторые приобретенные маточные мальформации, такие как истмико-цервикальная недостаточность, миома с субмукозным расположением узлов, полипы, внутриматочные синехии играют существенную роль в невынашивании, но доказательных баз их прямой взаимосвязи недостаточно.

Также, особое место в структуре причин репродуктивных потерь занимают эндокринные и метаболические нарушения. Наиболее значимыми из них являются недостаточность лютеиновой фазы, гиперсекреция лютеинизирующего гормона, гиперандрогения, сахарный диабет, ожирение, гипер и гиподисфункция щитовидной железы. В данном направлении имеются как зарубежные, так и отечественные исследования. [27, 43, 67]

В прогнозировании репродуктивных потерь в последнее время большое внимание уделяется иммунологическому генезу невынашивания. Выделяют аутоиммунные и аллоиммунные нарушения, ведущие к отторжению эмбриона/плода. Немаловажную роль в отторжении плода играют антигены HLA системы [180].

Отдельной большой группой на сегодняшний день выделены факторы, обуславливающие потери беременности на фоне имеющихся либо возникающих нарушений свертывающей системы крови в результате генетически детерминированных тромбофилии, приводящим к осложнениям и потере беременности на любом ее этапе, в том числе и на ранних сроках [41, 51, 96, 181].

По сей день проблема наследственных тромбофилий и нарушений фолатного цикла в акушерстве и гинекологии изучена не до конца, однако в отношении определенных полиморфизмов генов общепризнана роль в развитии невынашивания беременности. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют целому ряду исследователей выделить тромбофилии и



полиморфизмы генов фолатного цикла в отдельную группу причин репродуктивных потерь [77, 176].

## **1.2. Современные представления о тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов как причины репродуктивных потерь**

Термин тромбофилия характеризуется как состояние гемостаза, имеющая склонность, к образованию внутрисосудистых тромбов при отсутствии каких-либо заболеваний.

Тромбофилии классифицируются на врожденные и приобретенные. Наследственные тромбофилии характеризуются наличием полиморфизмов генов системы гемостаза. Приобретенные тромбофилии формируются на фоне сопутствующих заболеваний, таких как заболевания печени, аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, а также в результате травм с нарушением целостности сосудистой стенки, массивных гемотрансфузий и при применении оральных контрацептивов и глюкокортикостероидов [88, 105].

После развития гемостазиологии, иммунологии стали изучаться ряд генетических факторов наследственной и приобретенной тромбофилий, а также нарушений фолатного обмена с наличием гипергомоцистемии, как причин типичных акушерских осложнений [36, 162].

Ученные выявили, что при генетической предрасположенности к развитию тромбозов, провоцируется возникновение сосудистой катастрофы в сосудах плаценты в связи с развитием микротромбообразования. Таким образом, сама беременность может способствовать проявлению генетического дефекта [65].

В норме с наступлением беременности в системе гемостаза происходят адаптационные изменения, такие как снижение фибринолиза, повышение

коагуляционного потенциала крови, повышение активности тромбоцитов, снижение уровня естественных антикоагулянтов, которые направлены на поддержание нормального функционирования фетоплацентарной системы. Но, при наличии врожденной либо приобретенной тромбофилии, процесс инвазии трофобласта, ангиогенеза, формирования полноценного кровоснабжения в системе мать-плацента – плод нарушается, приводя в итоге к замершей беременности, самопроизвольным выкидышам, синдрому задержки внутриутробного состояния плода, антенатальной его гибели. Об этом свидетельствует ряд исследований, указывающих на то, что мутации генов системы гемостаза могут быть связаны с примерно двукратным риском выкидыша, преэклампсии и 4-8-кратным риском отслойки плаценты [5, 21, 73, 76, 134, 149, 175].

По данным Л. Д. Белоцерковцева и соавторов у беременных с осложнённым течением беременности возможное выявление наследственной и приобретенной тромбофилии составляет от 49 до 65% [12]. Учитывая такой высокий процент тромбофилий в генезе невынашивания, авторы рекомендуют проведение антенатального скрининга на наличие тромбофилий у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе.

Исследование, проведенное N. Ashraf в 2019 году, выявило важность проведения тестирования на генетику тромбофилии у пациентов с гиперкоагуляционным состоянием [119].

M. G. Gojnic и соавторы рекомендуют рассматривать и проверять тромбофилии, если при доплерометрической сонографии отмечается плохая васкуляризация плаценты в начале беременности [106]. Также О. Н. Харкевич предлагает проведение предварительного скрининга тромбофилий на этапе планирования беременности [83].

Однако, несмотря на многочисленные исследования о роли тромбофилий в развитии осложнений беременности некоторые современные рекомендации не только не поддерживают проведение скрининга, а также выступают против него [104, 142, 177].

Всегда существовало много споров о связи между наследственными и приобретенными тромбофилиями и возможности неблагоприятных исходов беременности [55]. Так, систематический обзор с участием женщин с тремя и более выкидышами в первом триместре и полным скринингом на тромбофилии показал, что распространённость наследственной и приобретённой тромбофилий у женщин с РП аналогично к таковым в общей популяции [127].

Однако, мета-анализ 31 исследования выявил связь между врожденными тромбофилиями и прерыванием беременности на поздних сроках чаще, чем на ранних. Была найдена зависимость между потерей беременности и мутацией Лейдена, мутацией протромбина, дефицитом протеина S [98, 101].

У женщин с привычным невынашиванием многие эксперты рекомендуют проведение обследования на наличие тромбофилий, об этом свидетельствуют результаты некоторых систематических обзоров. Так, систематический обзор 36 исследований за 2017 год показал, что существует связь между наследственными тромбофилиями и потерями беременности, а также подтвердил повышения риска развития акушерских осложнений 5-6 раз у беременных с тромбофилией [148].

Исследование, проведенное Mahmoud Younis и соавторами, показало, что женщины, испытывающие повторные потери беременности, имеют значительно более высокие частоты аллелей F13A1 103 T, FGB – 455A и ITGB3 1565C, чем женщины контрольной группы ( $p < 0,001$ ) [140].

Также I. Joksic с соавторами пришли к выводу, что комбинированное присутствие вариантов гена XIII V34L и PAI-1 4 G приводит к значительному увеличению риска репродуктивных потерь, тогда как изолированное присутствие вышеперечисленных генов не представляет фактора риска [107].

Не маловажную роль в развитии осложнений беременности играет наследственный анамнез. В одном из исследований показано, что из 313 беременных женщин с генетически подтвержденной тромбофилией у 42.2%

был отягощен семейный-акушерский анамнез, а у 30.1% - отягощен семейный сосудисто-тромботический анамнез [169].

Женщины, у которых имеются приобретённые и наследственные тромбофилии составляют группу высокого риска развития и гестационных осложнений, таких как: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, невынашивание беременности, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода [22, 50].

По данным ряда научных исследований мультигенные генетические тромбофилии составляют от 75% до 95% причин гестационных осложнений [37, 128].

Среди частых причин репродуктивно значимых наследственных тромбофилий особенное место занимают мутации в генах F2, F5, PAI-1, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, протеинов S и C [32, 62]. В зависимости от взаимосвязанных с ними риска ВТЭО среди беременных эти тромбофилии разделены на две группы: тромбофилии высокого и низкого риска. [9, 71]

К группе высокого риска относятся гомозиготная мутация Лейдена (F5) и протромбина G20210A, гетерозиготная мутация фактора V в сочетании с протромбиновой мутацией, дефицит антитромбина III. тромботический риск среди которых составляет от 1,5% до 7%, а при отягощенном анамнезе увеличивается от 17% до 40%. [79, 31].

Большая роль в генезе тромбофилий отводится по мнению ряда авторов нарушениям, связанным с фактором свертывания V. Так, для преобразования протромбина в тромбин необходимы соответствующие условия, при которых данный фактор участвует в виде кофактора в протромбиновом комплексе. В случаях мутации данного фактора нарушаются прокоагулянтные и антикоагулянтные свойства.

Большое значение в гемостазиологических физиологических изменениях принадлежит протромбину (фактор II). Это витамин-К-зависимый гликопротеин, который синтезируется в печени. В крови он находится в

неактивной форме. Среди множества ведущих компонентов свертывания крови протромбин, или коагуляционный фактор II является наиболее значимым. Протромбин активируется в тромбин комплексом фосфолипидов, ионов кальция, фактора Va (F5 активированного) и фактора Ха (F10, активированного) и играет важную роль в гемостазе. Эти процессы способствует преобразованию фибриногена в фибрин и формированию сгустка крови.

Протеин С обладает антикоагулянтным и цитопротективным действием, что облегчает инвазию трофобласта. При дефиците протеина С и S снижается цитопротективное действие путем усиления апоптоза в клетках трофобласта, что приводит к недостаточной имплантации и высокому риску потери беременности.

Многие ученые в своих работах указали на роль Лейденской мутации на течение и исход беременности, высокий риск неблагоприятных исходов. Так, Nahas R. и соавторы определили, что при мутации Лейдена (F5) и протромбина происходит замена аминокислот в нуклеотидной последовательности, приводящей в последствии к неразвивающейся беременности. Также во многих исследованиях продемонстрирована высокая частота обнаружения мутации FVL и мутации протромбина G20210A при различных осложнениях беременности, сопряженных с возникновением тромбозов в плацентарном комплексе [99, 164].

В литературе полиморфизм генов PAI-1 и фолатного цикла не относится к нарушениям гемостаза высокого риска. Но наряду с этим имеются отдельные исследования, в которых потери плода и грозные тромботические осложнения связывают с одновременным воздействием нескольких генетических изменений [18].

Полиморфизм гена PAI -1 определяет наличие двух аллельных вариантов с 4 или 5 повторами гуанина (4G/5G), которые модифицируют экспрессию гена. Вариант 4G приводит к повышенной экспрессии PAI -1 и, следовательно, к уменьшению деградации кровяного сгустка, что приводит к

протромботическому состоянию. Согласно популяционным исследованиям, частота встречаемости полиморфизм серпаина составляет до 45%.

Немаловажна роль интегринов в регуляции гемостаза. Это семейство трансмембранных гликопротеиновых сигнальных рецепторов, которые могут передавать биоинформацию биполярно через плазматическую мембрану.

Интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  экспрессируется в тромбоцитах и их предшественниках, где он играет центральную роль в функциях тромбоцитов, гемостазе и артериальном тромбозе. Показано, что риск тромботических заболеваний даже в молодом возрасте бывает достаточно высоким и является своеобразным генетическим маркером склонности варианта 807T ITGA2-a2 [160, 183].

В ряде работ указано, что синдром повторных потерь плода и ТЭЛА ассоциированы с полиморфизмом генов ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), интегрин альфа-2 (ITGA2-a2) и генов фолатного цикла [16].

Donmez HG и соавторами было обнаружено, что женщины с отягощённым акушерским анамнезом имели полиморфизмы MTHFR в комбинации с генотипом PAI 4G/4G [114].

Известно, что во время беременности увеличивается потребность в фолатах. По данным ВОЗ для профилактики дефектов нервной трубки и других пороков развития, которые приводят к ранним самопроизвольным выкидышам, рекомендован прием фолиевой кислоты в прегравидарном периоде и в первые 12 недель беременности в суточной дозе 400 мкг (0,4 мг). Важное значение имеет начало приема фолиевой кислоты до планируемой беременности [23, 90, 121].

Доказано, что фолиевая кислота играет важную роль в широком спектре жизненно важных процессов. Она участвует в метилировании ДНК, стимулирует эритропоэз, выполняет защитную функцию при беременности по отношению к действию на плод тератогенных и повреждающих факторов [34].

Но, фолаты кроме профилактики дефектов нервной трубки у плода, также участвует в метаболизме гомоцистеина. Они удаляют избыток гомоцистеина в организме путем превращения его в метионин. Метионин в свою очередь преобразуется в S-аденозилметионин, который участвует в метилировании ДНК [132, 133].

Организм обогащается фолатами извне, так как фолаты не синтезируются в нем. Попадая в организм фолевая кислота превращается печенью в доступную для усваивания соединение - 5-метилтетрагидрофолат. Данный процесс в организме контролируется ферментом метилтетрагидрофолатредуктазой (MTHFR) [122]. И если имеется значительный дефицит до и во время наступления беременности, профилактическая доза не может позволить восполнить необходимый ресурс для предотвращения угрозы тромботических нарушений на хориальном уровне.

В журнале «Биомолекулы» (Biomolecules, 2021) A. Hermann и соавторы выдвинули версию, что на повышение содержания гомоцистеина могут повлиять многие причины: генетические нарушения, витаминдефицитные состояния – особенно недостаток фолиевой кислоты и витаминов B6, B12 [129]. Еще до этого исследования проводились работы, направленные на изучение роли фолиевой кислоты на потери беременности. [58, 165].

Вышесказанное подтверждает также исследования, в которых показано, что при гипергомоцистеинемии происходит повреждение эндотелия сосудов, что приводит к активации факторов свертывающей системы, повышается тромбообразование в то время, как деятельность антисвертывающей системы ухудшается. Усиливается процесс тромбообразования в зоне плацентации. Это в последующем приводит к ишемии и инфаркту участков плаценты и нарушению кровообращения. Данное патологическое состояние в свою очередь, способствует в дальнейшем развитию плацентарной недостаточности и осложненному течению беременности [97, 141, 172].

Дефицит фолатов и генетический полиморфизм генов МТНFR-C677Т и МТНFR – А1298С ферментов фолатного цикла приводит к гипергомоцистеинемии, которая в свою очередь способствует развитию гиперкоагуляции [123].

Выраженность акушерских осложнений зависит также от типа наследования генов. При гомозиготном полиморфизме активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) снижается на 60%, а при гетерозиготном - на 20% [163]. Установлено, что при гомозиготном полиморфизме гена МТНFR-C677Т частота репродуктивных потерь 2 раза чаще, чем при гетерозиготном варианте наследования [80]. Второй вариант полиморфизма гена МТНFR – А1298С в ряде исследований показал ассоциацию с развитием умеренной и тяжелой преэклампсии [56, 184]. В отличие от других полиморфизмов при этой мутации наблюдаются ранние потери беременности уже в первом триместре.

### **1.3. Морфологические особенности плаценты в норме и при патологии**

Плацента — это уникальный орган в фетоплацентарном комплексе. Он играет главную роль в здоровье как плода, так и его матери и имеет важное значение для успешного завершения беременности.

Развитие плаценты происходит очень быстро, особенно в ранние сроки. Выполняемые функции плаценты многогранны и включают в себя множество задач, начиная от физиологической адаптации матери и заканчивая иммунологическим восприятием, питанием и поддержкой развивающегося эмбриона [103].

Согласно литературным данным помимо удовлетворения потребностей развивающегося плода, плацента также глубоко меняет метаболизм матери, выделяя многочисленные гормоны в поток материнской крови, тем самым способствуя поддержанию беременности, мобилизации питательных веществ, родовспоможению, лактации. Также путем выброса гормонов в плодовой кровотоки регулирует рост, развитие плода и сроки наступления родов [173].



Как известно плацентация включает в себя два важных процесса: инвазия ворсин трофобласта и ремоделирование спиральных артерий.

При правильной плацентации на 5-6-й неделе цитотрофобласт инвазируется в маточные спиральные артерии образуя сосудистые синусы на границе между материнскими и плодовыми кровеносными сосудами, что обеспечивает начало и прирост маточно-плацентарного кровотока.

Во время физиологической беременности процесс инвазии цитотрофобласта прогрессирует в глубь стенок спиральных артерий эндометрия до уровня радиальных артерий миометрия, что приводит к обширному ремоделированию материнских спиральных артерий в высокоёмкие сосуды с высоким расходом и значительному снижению резистентности кровотока в маточных артериях [29].

В течение всей беременности в плаценте с разной интенсивностью протекают процессы васкулогенеза и ангиогенеза.

Доказано, что патологические изменения в плаценте складываются из комплекса сосудистых, иммунных и метаболических нарушений со стороны матери и плода. Выраженность патологических изменений в маточно-плодово-плацентарном комплексе зависит от компенсаторно-приспособительных механизмов плаценты и сопутствующих осложнений беременности.

Некоторые авторы считают, что аномалия плацентации, в частности, нарушение ремоделирования спиральных артерий и нарушение кровотока в них, является особенностью различных осложнений беременности, таких как выкидыш, мертворождение, преждевременные роды, синдрома задержки внутриутробного развития плода, преэклампсии [54, 130, 159].

В. Ф. Беженарь утверждает, что плацентарная недостаточность встречается с одинаковой частотой как при акушерских, так и при экстрагенитальных осложнениях у беременных и составляет более 30% [13].

В связи с этим гистологическое исследование плаценты дает широкий спектр конкретной информации о характере, причине и сроках повреждения как плода, так и матери в случаях плохих акушерских исходов.

В случае с преэклампсией плацентарная дисфункция заключается в том, что, цитотрофобласты не могут трансформироваться из пролиферативного эпителиального подтипа в инвазивный эндотелиальный подтип, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий и относительной плацентарной ишемии [15].

Многие исследователи отмечают, что при гипертензивных нарушениях чаще всего происходит сочетание компенсаторно-приспособительных изменений, направленных на оптимизацию микроциркуляции и дегенеративных изменений [3]. Патогистологическая картина плаценты представляет собой поражения, проявляющиеся внутри- и перивиллезным отложением фибриноидов, нарушением созревания ворсинчатого дерева, кальцификацией и участками инфаркта плаценты, гиперплазией терминальных ворсин и синцитиальных почек.

До данным В. Г. Зенкина и соавторов у женщин с патологией крови, сосудов, железодефицитной анемией гистологическая картина плаценты характеризовалась наличием псевдоинфарктов, некрозов ворсин, склероза стромы ворсин и их тромбоза. При отсутствии соответствующей терапии последних, морфологические изменения в плаценте становились хуже, что проявлялось облитерацией сосудов ворсин, фибриноидными отложениями и скоплением эритроцитов в межворсинчатом пространстве, микроинфарктами [25].

Значительную роль в развитии и функционировании плаценты играют инфекционно-вирусные агенты. По мнению Т.А. Синюкова инфекционно-воспалительные изменения последа характерны для всех стадий восходящего инфицирования. Причем при первой стадии лейкоцитарная инфильтрация большей частью ограничивается децидуальным слоем, во второй стадии

происходит инфильтрация всех слоев плаценты и при третьей стадии инфицирования поражается пуповина. [39].

А.В. Агафонова утверждает, что при вирусном поражении плаценты признаки воспаления ворсинчатого хориона не всегда определяется. Так, морфологическая картина плаценты при беременности осложненной активизацией герпетической или цитомегаловирусной инфекции характеризуется кардинальным изменением кровеносного русла терминальных ворсин, увеличением расстояния между кровеносными сосудами и внутренней поверхностью синцитиотрофобласта [2].

В своей работе Я.А. Парфенова отметила, что у женщин со спонтанными преждевременными родами без признаков воспаления, вагинальным путем в 64% случаев выявлены морфологические признаки восходящего инфицирования плаценты и в 54% случаев плацентарная недостаточность в отличие от женщин родоразрешенных в срок [19].

Еще одним из видов осложнений которое угрожает здоровью миллионов женщин во всем мире является сахарный диабет, при этом количество женщин, страдающих этим заболеванием неуклонно растет. В этой связи представляют интерес данные по течению гестации у этой категории пациенток, состоянии фетоплацентарного комплекса. В зависимости от степени контроля диабета во время беременности плацента может подвергаться аномальному метаболизму глюкозы, так как процесс васкулогенеза и неоангиогенеза тесно связан с уровнем гликемии и инсулина в крови. Гипергликемия провоцирует у плода гиперинсулинемию, вследствие этого увеличивается потребность органов и тканей в кислороде, что в условиях гиперангиогенеза служит одной из причин развития гипоксии [74].

По данным Т. Н. Hung морфологическая картина плацентарной структуры при сахарном диабете характеризуется преждевременным или замедленным созреванием виллезного дерева, изменениями синцитиотрофобласта, цитотрофобласта и базальной мембраны различной степени, сосудистыми нарушениями и увеличением массы плаценты. Эти

изменения зависят от длительности СД. Так, гиперплазия плаценты в большинстве случаев диагностируют при продолжительности СД не более 10 лет и отсутствий сосудистых осложнений, тогда как при длительном течении диабета с наличием ангиопатии отмечаются гипопластические изменения плаценты [110].

Таким образом, патологические изменения в плацентах при разных акушерских и сопутствующих экстрагенитальных осложнениях связаны, прежде всего, с аномалиями сосудистого русла, изменениями в процессах ангиогенеза, формированием эндотелиальной дисфункции.

Все перечисленные признаки лежат в основе развития плацентарной недостаточности, которая обычно определяется косвенными методами по морфометрии плода, что подтверждает необходимость комплексного подхода к решению проблемы репродуктивных потерь – изучение анамнеза, лабораторные исследования, гистологические исследования, оценка фетоплацентарного комплекса.

#### **1.4. Методы коррекции и профилактики акушерских осложнений при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов**

Нарушение коагуляционного потенциала крови в следствии генетически детерминированных тромбофилий и полиморфизма генов фолатного цикла является основным фактором риска тромбоэмболии во время беременности и послеродового периода [26].

Многочисленные исследования доказали, что во время беременности риск развития венозной тромбоэмболии в 4-5 раз выше по сравнению с небеременными женщинами. Несмотря на широкое применение антикоагулянтов в профилактических и лечебных целях среди пациентов высокого риска, легочная эмболия по-прежнему является основной причиной материнской смертности в западном мире [91].

По мнению К. М. Nichols причиной более чем половины случаев венозных тромбозов, связанных с беременностью, являются тромбофилии. Принимая во внимание важный риск ВТЭО тромбофилии продолжают оставаться одной из ведущих причин в структуре репродуктивных потерь и материнской заболеваемости [145].

Несмотря на то, что проблема ВТЭО имеет мультидисциплинарный характер, В. О. Бицадзе отмечает, что первым шагом в ее решении является выявление рисков на прегравидарном этапе и с самых ранних сроков беременности, включая индивидуальные риски, с целью своевременной и адекватной как первичной, так и вторичной тромбопрофилактики [86].

По данным зарубежной литературы успешное лечение и профилактика повторных осложнений беременности на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов возможны при условии раннего начала подготовки, так как патогенетические негативные эффекты тромбофилий начинают осуществляться с момента имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. При этом подход должен быть индивидуальным в зависимости от формы тромбофилии и сопутствующих осложнений [125].

Применение антикоагулянтов при синдроме потери плода с профилактической и лечебной целью стало актуальной в конце XX века. Тем не менее, доказательств оптимального использования тромбопрофилактики по сей день недостаточно.

Однако несмотря на различные рекомендации и стратегии, основные принципы профилактики и терапии тромботических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде одинаковые. Решающими аспектами для фармакологического вмешательства во время беременности являются: снижение риска венозных тромбозов, снижение побочных эффектов у матери, таких как индуцирование кровотечения, местные кожные реакции и безопасность плода.

Многими авторами при лечении беременных с диагнозом наследственная тромбофилия учитывались различные терапевтические

методы, такие как: антикоагулянты, антиагреганты и витамины [14, 124, 156]. При выборе схемы лечения для беременной женщины с наследственной тромбофилией необходимо обсудить дополнительные риски, касающиеся ее эффективности и безопасности.

По мнению E. DeLoughery, антикоагулянтные препараты могут быть безопасными и полезными, только когда количество предотвращенных тромботических осложнений выше ожидаемого вреда [111].

Однако, этот баланс затрудняется тем фактом, что каждый ВТЭО, который не предотвращен, приведет к терапевтической антикоагуляции, которая в свою очередь увеличит риск кровотечения гораздо больше, чем первичная профилактика с профилактическими дозами антикоагулянтов.

Доказано, что препаратами выбора для профилактики и лечения тромботических осложнений в период беременности и грудного вскармливания являются препараты из группы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Известные своей повышенной биодоступностью, НМГ имеют более короткие полисахаридные цепи и более низкие молекулярные массы, не требующий проведения регулярных тестов коагуляции [92, 126].

Прямые пероральные антикоагулянты противопоказаны во время беременности, так как эти небольшие молекулы проходят через плацентарный барьер и данных о безопасности применения препаратов на плод очень скудны [116, 155].

Предпочтение НМГ объясняется тем, что он не обладает тератогенным и эмбриотоксичным эффектом, так как не способен проходить через плацентарный барьер.

Известно, что до 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через АТ III и на 70% - через эффекты, связанные с эндотелием. Это связано с высвобождением естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFPI [8]. Ранее противотромботическую активность НМГ связывали с преобладанием анти — Ха — активности над

антитромбиновой активностью, позднее были получены новые данные, показывающие истинный эффект влияния НМГ.

Современные литературные источники показывают, что использование низкомолекулярных гепаринов для коррекции нарушений в системе гемостаза у беременных с наследственными формами тромбофилии является высокоэффективным и безопасным [158].

При этом, некоторые авторы убеждены что ангикоагулянты не могут улучшить перинатальные исходы у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. Так, X. Yan и соавторы в своем исследовании показали, что при применении НМГ так и их сочетания с аспирином не показали существенного влияния на частоту выкидыша по сравнению с контрольной группой [182].

Тем не менее F. Jiang на основании систематизации имеющихся научных данных установил, что НМГ может улучшить живорождение и снизить частоту выкидышей при невынашивании и является хорошим выбором лечения для женщин со спонтанными репродуктивными потерями [174].

A.I. Naimi и соавторы проанализировав данные 1,2 тысяч женщин с повторными выкидышами пришли к выводу, что прием низких доз ацетилсалициловой кислоты начиная с прегравидарного периода и на ранних сроках беременности может увеличить шансы на рождение жизнеспособного и полноценного ребенка [167].

E. N. Namulyák в своем исследовании показали, что аспирин в сочетании с гепарином (НМГ, НФГ) может привести к большему количеству живорождений у женщин с невынашиванием беременности чем лечение одним аспирином [95].

Также, исследование, проведенное Eid, показало, что раннее начало терапии аспирином в комбинации с НМГ привело к пролонгированию беременности на 81%, по сравнению с 61% в группе более позднего начала [178].

Результаты, полученные в одном многоцентровом рандомизированном исследовании, которое было основано на взаимосвязи НМГ с низкими дозами

аспирина, начатым до 12-й недели беременности, показали снижение ранних потерь беременности у женщин с диагнозом наследственная тромбофилия. Женщин, с наследственной тромбофилией, которых лечили комбинацией профилактических доз аспирина и НМГ, с началом первого триместра беременности, имели пониженный риск выкидыша [100].

Таким образом большинство источников доказательных данных убедительно показывают, что успех профилактических и терапевтических мероприятий зависит от времени ее начала. Проведение профилактических мероприятий до и с началом первого триместра беременности позволяет избежать плаценто – ассоциированные осложнения на более поздних ее сроках и тем самым снизить риск неблагоприятных исходов беременности.

## **ГЛАВА II. Клиническая характеристика обследованных групп**

### **2.1. Материал исследования**

В основе этой диссертационной работы лежит проспективный анализ течения беременности и исходов родов у 90 женщин с 5 недель гестации и 2 - 7 сутки послеродового/послеоперационного периода за период 2019 по 2022 годы.

Все наблюдения проводились на базе ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан».

Из всего общего количества обследованных ровно две трети пациенток (60) имели репродуктивные потери в анамнезе с лабораторно подтвержденным генезом потерь беременности - тромбофилии в сочетании с нарушением обмена фолатов. Эта группа составила основную. Остальные 30 женщин без потерь беременности в анамнезе (практически здоровые) составили контрольную группу и наблюдались наряду со стандартным антенатальным



наблюдением по месту жительства, также на базе консультативной поликлиники ГУ ТНИИ АГиП в качестве пациенток группы контроля.

Возраст женщин в исследуемых группах варьировал от 20 лет до 41 года. В целом, как показал анализ, большинство женщин (91,1%), были в активном репродуктивном возрасте. Средний возраст по группам составил:  $26,1 \pm 1,2$  лет в основной и  $25,7 \pm 1,9$  лет в контрольной группе. Таким образом, группы были соизмеримы по возрастным категориям ( $p > 0,05$ ) (табл. 2.1).

Изучение уровня образования всех обследованных женщин показало, что больше половины из них (55%) имели среднее специализированное и высшее образование. Пациенток со средним общим образованием было 41 (45%), из которых 31 (34%) были женщины с потерями беременности в анамнезе. Несмотря на высокий удельный вес образованных женщин больше половины из них были домохозяйками (62,2%). Из общего числа обследованных работающих и обучающихся было 34 (37,8%) женщины.

Из числа работающих женщин были медицинскими работниками (врачи, медицинские сестры) 17 (18,9%) человек, преподавателями - 6 (6,7%) человек, другие госслужащие – 4 (4,4%). Студенток средних и высших учебных заведений было 7 (7,8%) женщин.

**Таблица 2.1. - Распределение обследованных женщин по возрасту**

Возраст, лет	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=30)		p	Всего (n=90)	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
До 20 лет	1	1,7	1	3,3	>0,05	2	2,2
21-25	25	41,7	8	26,7	>0,05	33	36,7
26-30	20	33,3	9	30,0	>0,05	29	32,2
31-35	9	15,0	11	36,7	>0,05	20	22,2
36-40	4	6,6	1	3,3	>0,05	5	5,7
41 и более	1	1,7	-	-		1	1,1

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Из общего числа наблюдавшихся 39 (43,3%) были жительницами города, 38 (42,2%) из районов республиканского подчинения и 13 (14,5%) из отдаленных сельских местностей. Из общего количества пациенток 86 (95,6%) были повторнородящими и только 4 (4,4%) из группы сравнения были первородящими.

В связи с тем, что причины репродуктивных потерь имеют полиэтиологичный характер, для изучения влияния именно указанных выше факторов (врожденные и приобретенные тромбофилии и нарушения обмена фолатов), на репродуктивные исходы, нами включены и исключены следующие категории:

**Критерии включения пациенток в исследование:**

- беременные женщины с подтвержденным диагнозом тромбофилии и дефицита фолатов, имеющие потери беременности (основная группа);
- беременные женщины без репродуктивных потерь в анамнезе (контрольная группа) и не имеющие тромбофилий и нарушений обмена фолатов.

**Критерии исключения из исследования:**

- беременные женщины с подтвержденным инфекционным, гормональным, эндокринным генезом репродуктивных потерь;
- беременные женщины с наличием тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

В последующем, в процессе наблюдения и лечения в зависимости от выбранного метода терапии беременные основной группы были разделены на две подгруппы – группа А и группа В. В каждую из данных групп вошло по **30** пациенток.

Пациентки, участвовавшие в исследовании, были информированы о цели, задачах и результатах исследования и дали на него информированное согласие.

## 2.2. Методы исследования

При первичном осмотре беременных женщин тщательно изучался акушерский анамнез. Особо детально изучался характер репродуктивных потерь, сроки, особенности проявления, осложнения и т.д.

Все полученные результаты при сборе репродуктивного, соматического, семейно-тромботического анамнеза, данные анкетирования, а также данные лабораторных и инструментальных методов исследования были занесены в индивидуальную карту пациенток. Туда же внесены результаты ведения беременности и родов в последующем.

Изучение соматического статуса было основано на результатах стандартных методов обследования, то есть клинического, биохимического анализа крови, анализа мочи, ЭКГ, консультации смежных специалистов (терапевт, невропатолог, гематолог).

Согласно национальному протоколу дородовой помощи [44] всем пациенткам при первом визите оценили индекс массы тела по формуле А. Кетле:  $ИМТ = m/h^2$ , где:  $m$  – масса тела в килограммах,  $h$  – рост в метрах.

Для распределения женщин по группам в зависимости от ИМТ мы использовали классификацию предложенную Национальным институтом здоровья США (National Health Institute USA), одобренной ВОЗ (2004), где предложено 6 нозологий: дефицит массы тела, когда ИМТ меньше  $18,5 \text{ кг/м}^2$ , нормальная масса тела  $18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$ , избыточный вес –  $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ , ожирение I-ой степени –  $30,0 - 34,9 \text{ кг/м}^2$ , II-ой степени  $35,0 - 39,9 \text{ кг/м}^2$ , III-ой степени  $40,0 \text{ кг/м}^2$  и выше.

Репродуктивный анамнез и семейный сосудисто - тромботический анамнез у родственников первой линии родства изучили путем анкетирования. Анкета включала такие целевые вопросы как: отягщенный акушерский анамнез у родственников первой линии родства; репродуктивные потери, острые сосудистые нарушения; гипертоническая болезнь у лиц молодого возраста (до 50 лет); венозные тромбозы.

**Таблица 2.2. – Опросник по наличию осложнений в анамнезе у родственников первой линии родства**

Акушерский анамнез в семье (мать, сестры): Репродуктивные потери: - Самопроизвольные выкидыши - Замершая беременность - Преждевременные роды - Антенатальная гибель плода СЗРП Преэклампсия	Да	Нет	Незнаю
ВТЭО (отец, мать, братья, сестры): - Острые сосудистые нарушения: • инсульты • Инфаркты - Гипертоническая болезнь у лиц моложе 50 лет. - Варикозная болезнь	Да	Нет	Незнаю
	Да	Нет	Незнаю
	Да	Нет	Незнаю

Изучение психоэмоционального статуса проведено путем анкетирования с использованием “Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний”, разработанным психиатрами К.К. Яхином и Д.М. Менделевичом [38].

Из опросника было выбрано 40 вопросов по трем шкалам: шкала тревожности (10 вопросов), астении (10 вопросов) и вегетативных расстройств (20 вопросов). Оценка проводилась по пятибалльной системе, оценивалась частота проявления состояний (постоянно - 1 балл, часто - 2 балла, иногда - 3 балла, крайне редко - 4 балла, никогда - 5 баллов). Набранные баллы переводились в соответствующие диагностические коэффициенты. По сумме диагностических коэффициентов по каждой из трех шкал расценивалось психоэмоциональное состояние. Значение между  $-1,28$  и  $+1,28$  указывало о благополучии. Показатель больше  $+1,28$  указывал на повышенную адаптивную способность по данному симптомокомплексу, меньше  $-1,28$  – болезненный характер выявляемых расстройств (состояние дезадаптации).

**Таблица 2.3. - Шкала вегетативных расстройств**

<b>Номер вопроса</b>	<b>1 балл</b>	<b>2 балла</b>	<b>3 балла</b>	<b>4 балла</b>	<b>5 баллов</b>
<b>1</b>	-1,51	- 1,6	-0,54	0,5	1,45
<b>3</b>	- 1,56	- 1,51	-0,34	0,68	1,23
<b>4</b>	- 1,33	-0,44	1,18	1,31	0,87
<b>11</b>	- 1,3	-1,58	-0,1	0,81	0,77
<b>12</b>	- 1,08	- 1,5	- 0,71	0.19	0,92
<b>13</b>	-1,8	-1,4	0,1	-0,5	1.22
<b>15</b>	-1,15	-1,48	- 1	0,43	0,63
<b>19</b>	-1,6	-0,5	-0,3	0,62	09
<b>20</b>	- 1,34	- 0,7	-0,17	0,42	0,85
<b>21</b>	-0,9	- 1,32	-0,41	0,42	1,19
<b>24</b>	-1,56	- 0,43	- 0,1	0,48	0,76
<b>26</b>	- 1,3	-0,97	- 0,4	-0,1	0,7
<b>27</b>	- 1,11	-,044	0	0,78	0,45
<b>28</b>	- 1,51	-0,57	-0,26	0,32	0,63
<b>31</b>	- 1,34	- 0,78	0,2	0,31	1,4
<b>32</b>	-0,97	- 0,66	- 0,14	0,43	0,77
<b>33</b>	-0,93	-0,3	0,13	0,93	0,6
<b>34</b>	- 1,2	- 1,34	-0,3	0	0,42
<b>35</b>	- 1,08	-0,83	-0,26	0,24	0,55
<b>38</b>	-0,9	- 1,15	- 1	-0,1	0,25
<b>39</b>	- 1	-1,26	-0,22	-0,43	0,27
<b>40</b>	-0.7	-0.42	-0.55	0.18	0.4

**Таблица 2.4. - Шкала астении**

<b>Номер вопроса</b>	<b>1 балл</b>	<b>2 балла</b>	<b>3 балла</b>	<b>4 балла</b>	<b>5 баллов</b>
<b>2</b>	- 1,51	-1,14	-0,4	0,7	1,4
<b>5</b>	-1,5	-0,33	0,9	1,32	0,7
<b>6</b>	- 1,3	-1,58	-0,6	0,42	1
<b>7</b>	-1,62	- 1,18	0	0,79	1,18
<b>9</b>	- 1,56	-0,7	-0,12	0,73	1,35
<b>10</b>	-1,62	-0,6	0,26	0,81	1,24
<b>14</b>	-0,93	-0,8	-0,1	0,6	1,17
<b>17</b>	- 1,19	- 0,44	0,18	1,2	1,08
<b>29</b>	- 1,58	-0,23	0,34	0,57	0,78
<b>37</b>	- 0,5	- 0,56	0,38	0,56	0

**Таблица 2.5. - Шкала тревоги**

<b>Номер вопроса</b>	<b>1 балл</b>	<b>2 балла</b>	<b>3 балла</b>	<b>4 балла</b>	<b>5 баллов</b>
<b>4</b>	-1,33	-0,44	1,18	1,31	0,87
<b>8</b>	-1,08	-1,3	-0,6	0,37	1,44
<b>16</b>	-1,6	-1,34	-0,4	-0,6	0,88
<b>18</b>	-1,11	0	0,54	1,22	0,47
<b>21</b>	-0,9	-1,32	-0,41	0,41	1,3
<b>22</b>	-1,19	-0,2	1	1,04	0,4
<b>23</b>	-0,78	-1,48	-1,38	0,11	0,48
<b>25</b>	-1,26	-0,93	-0,4	0,34	1,24
<b>30</b>	-1,23	-0,74	0	0,37	0,63
<b>36</b>	-0,92	-0,36	0,28	0,56	0,1

Пациенткам с потерями беременности в анамнезе провели молекулярный анализ генетически обусловленных форм тромбофилий (8 генов) и генетический полиморфизм фолатного цикла (4 гена).

Исследования проводились в молекулярно-генетической лаборатории Республиканского медико-генетического центра Таджикистана и ООО «Диамед» (Лицензия Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан серия ВТt № 000545. р/б 00545/17 от 11.07.2017 года).

В исследуемый профиль для каждой пациентки входили гены факторов системы гемостаза: протромбин - FII (G20210A), проакцелерин-FV(G1691A), проконвертин - FVII (G10976A), фибринастабилизирующий фактор-FXIII (G103T), фибриноген - FGB(G455A), серпаин-PAI-1 (5G / 675 / 4G), интергин альфа 2-ITGA2 (C807T), интегрин бета 3 - ITGB3 (T1565C), а также системы фолатного цикла: метионин - синтаза - MTR (A2756G), метионин- синтаза- редуктаза - MTRR (A66G), метилтетрагидрофолатредуктаза MTHFR генетический маркер C677T и A1298C.

Из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью набора реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» методом полимеразной цепной реакции были выделены образцы ДНК. Амплификацию для выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушений обмена фолатов проводили с использованием комплекта реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия» и «Генетика Метаболизма Фолатов на ДНК-амплификаторе «DT Prime 4» (производитель компания «ДНК –Технология», Россия). Полное расщепление продукта ПЦР свидетельствовало о наличии в анализируемом ДНК гомозиготной формы мутации, а частичная – о гетерозиготной мутации.

Методом иммуноанализа (ИФА) нами проведено изучение уровня D- димера по триместрам беременности на аппарате «Multiskan FC» (США). Для иммуноферментного определения концентрации D димера в плазме крови был использован набор реагентов «D - димера - ИФА - БЕСТ», диапазон измерений

от 0 до 3000 нг/мл, референсные значения которого для беременных составляют: в I - ом триместре <286 нг/мл; во II - ом - <457 нг/мл; и в III-м - <644 нг/мл.

Также изучили такие показатели свертывающейся системы крови, как АЧТВ по Caen et al. (1968), концентрацию фибриногена по Clauss (1957), количество тромбоцитов на гематологическом анализаторе HemaLite по методу Coulter (1964).

Фетометрия плода проведена аппаратом «Mindray DC-40» (Китай), снабженным доплеровской приставкой. Оценивали окружность головы, бипариетальный размер, окружность живота, длину бедренной кости плода. Также оценивалось околоплодная среда, плацента и ее особенности: локализация, место вхождения пуповины, толщина, степень зрелости; характер и количество околоплодных вод.

Для оценки состояния маточно-плодово-плацентарного кровотока проводили доплерометрическое исследование в маточных артериях и в артерии пуповины. К углонезависимым показателям, характеризующим адекватность скорости кровотока, относятся: соотношение максимальной систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости (СДО), пульсационный индекс (ПИ), как соотношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью кровотока к средней скорости кровотока и индекс резистентности (ИР), определяющийся как отношение разницы между систолическим и диастолическим кровотоком к систолическому.

После родоразрешения проведен анализ последа.

Плаценты подверглись патогистологическому исследованию, в которое входило определение следующих параметров - информацию о массе, форме плаценты, ее размерах. Объем плаценты также определялся путем погружения в мерный сосуд с водой по количеству вытесненной жидкости. При макроописании указывался также цвет плаценты, наличие патологических включений, а также состояние оболочек и пуповины.



Далее проводилась вырезка материала, подготовка стекол и гистологическое исследование по модификации А. П. Милованова [40].

Фрагменты плаценты (6 кусков) были взяты из центральной, парацентральной и краевой части, захватывая хориальную пластинку, слой ворсинчатого дерева и базальную мембрану. После взятия материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов. В последующем образцы обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (70–95 %), помещали в ксилол и заливали в парафин с помощью автоматической станции Leica TP1020 (Германия). Для гистологического исследования готовили парафиновые срезы толщиной 3–7 мкм, которые помещали на предметные стекла. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин.

При световой микроскопии оценивалась плацента: строение виллезного дерева, компенсаторно-приспособительные реакции, состояние сосудистого русла и пластинок плаценты (базальная, хориальная), наличие или отсутствие воспалительных и дистрофических изменений в плаценте.

В зависимости от вида и характера выявленных мутаций при исследовании на наличие тромбофилий и фолатных нарушений, была назначена патогенетическая терапия. Подбор препаратов, вида, дозы лекарственных средств, длительности и кратности курсов лечения зависел от выявленных изменений и от степени их выраженности. При этом также учитывались лабораторные данные, характеризующие параметры свертывающей системы, общеклинические данные и результаты фето/доплерометрии.

При выявлении мутации генов рецепторов тромбоцита (ITGA2, ITGB3) 32 беременным назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг per os, так как данная мутация усиливает агрегацию и адгезию тромбоцитов. Остальные 28 пациенток получили его в дозе 100 мг per os. Прием препарата был ежедневным и начинался в большинстве случаев с 12 недели гестации до полных 37 недель.

К терапии назначался низкомолекулярный гепарин курсами по 10 дней в зависимости от выраженности изменений системы гемостаза. В работе использовали эноксипарин натрия в суточной дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно.

Терапия НМГ проведена 30 (50%) беременным. Эноксипарин натрия у 22 (73,3%) пациенток был назначен при дозе ацетилсалициловой кислоты 150 мг, а у остальных 8 (26,7%) пациенток при дозе - 100 мг.

Всем беременным основной группы была назначена активная форма фолиевой кислоты - метафолин в дозировке 400 мкг/сутки в непрерывном режиме при беременности, начиная с момента включения в исследование и установки диагноза и до родов.

Так, пациентки основной группы были разделены на две подгруппы:

- основная подгруппа А (30 пациенток) – получили в качестве терапии ацетилсалициловую кислоту в дозах 100мг и 150 мг, метафолин в дозе 400мкг;
- основная подгруппа В (30 пациенток) – получили ацетилсалициловую кислоту в дозах 100мг и 150 мг + эноксипарин натрия, метафолин 400 мкг.

Кратность лабораторных и инструментальных методов исследований зависела от вида и длительности лечения. Так, проводилось контрольное доплерометрическое исследование кровотока в системе маточно-плацентарного круга кровообращения, анализировался уровень свертывания крови по значимым для данной патологии показателям - Д-димер, тромбоциты, фибриноген, АЧТВ.

По мере необходимости проводился сравнительный анализ других вышеперечисленных показателей в случаях, требующих оценки динамики процесса.

Наблюдение за течением беременности носило динамический характер и осуществлялось как при нахождении больных на стационарном лечении, так и при последующих визитах пациенток для контрольных осмотров.

Для этого каждой беременной, как указывалось выше, заводилась карта наблюдения, куда вносились все результаты обследований при каждом визите, рекомендации и терапия.

В последующем также фиксировались исходы беременности и родов в данной карте, все данные относительно матери и новорожденного.

Также необходимо отметить, что все беременные состояли на учете у акушер -гинекологов и наблюдались специалистами по месту жительства.

Вышеперечисленные исследования проведены в ГУ «ТНИИ АГиП» (директор – к.м.н, доцент Давлатзода Г. К.) на базах научной клинико-биохимической лаборатории (зав. - Т. И. Аджикова), отделении функциональной диагностики (зав. - к.м.н., доцент З. Р. Нарзуллаева), отделении патологии беременных № 2 (зав. - к.м.н., доцент Г. Т. Расулова), родильном отделении (зав. – Н. С. Талбова), специализированном акушерском отделении (зав. – к.м.н., доцент С. М. Мардонова).

Специфические исследования проведены в ГУ «Республиканский медико-генетический центр Таджикистана» (директор – к.м.н., Шарипова М. Б.) на базе лаборатории молекулярной генетики (зав. - к.б.н. З. Б. Кавракова), а также в ООО «Диамед» (директор – Г. А. Киябекова).

Первичное макроскопическое исследование последа проведено в родильном отделении ГУ «ТНИИ АГ и ПТ». Парафиновые блоки и стекла были приготовлены в патологоанатомическом отделении ГУ «Национальный медицинский центр республики Таджикистан Шифобахш» главным патологоанатомом МЗ и СЗНРТ О.С. Джураевым.

Описание гистологических препаратов проводилось в отделении патоморфологии ФГБНУ Научно - исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта врачом патологоанатомом, кандидатом медицинских наук И. Ю. Траль (Российская Федерация, Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета статистических программы Statistica 10,0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели описаны в виде среднего значения и стандартной ошибки, а качественные в виде абсолютного

значения и процентов. Парные сравнения между количественными независимыми группами проводились по U-критерию Манна-Уитни, между качественными – по критерию хи-квадрат, в том числе с поправкой Йетса и по точному критерию Фишера. Парные сравнения между зависимыми группами по количественным показателям проводились по T-критерию Вилкоксона, по качественным показателям – по критерию МакНемара. При множественных сравнениях между независимыми группами по количественным показателям применялся H-критерий Крускала-Уоллиса. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне p ниже 0,05. Статистическая обработка проведена в ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

### **ГЛАВА III. Медико-социальная и клинико-лабораторная характеристика беременных женщин с потерями беременности на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов**

#### **3.1. Оценка соматического, репродуктивного и семейного статуса у женщин с тромбофилиями и нарушениями обмена фолатов**

Изучение соматического анамнеза выявило, что частыми простудными заболеваниями страдала большая половина женщин основной группы. Так, на сезонные острые респираторные инфекции в анамнезе от одного до трёх раз в году жаловались 43 (71,7%) женщин основной группы, а в группе контроля, более половины обследованных – 17 (56,7%) полностью отрицали респираторные инфекции в анамнезе.

Как видно из приведенных данных в таблице 3.1 в основной исследуемой группе большая половина беременных страдала анемией - 36 (60%), из них подавляющая часть женщин имела анемию легкой степени (Hb 90-110 г/л). Анемией страдали и женщины контрольной группы, но в значительно меньшей степени - 6 (20%). Данный факт, возможно, обусловлен

частыми беременностями в анамнезе женщин основной группы, наличием родов и выкидышей в анамнезе с безусловно определенной кровопотерей, а также несоблюдением интергенетического перерыва. Нарушения обмена фолатов у женщин основной группы, явившиеся одной из причин репродуктивных потерь, также играет важную роль в генезе анемии. Этими фактами обусловлено то, что частота анемии у женщин с потерями беременности на фоне нарушения генетики тромбофилии и фолатного обмена значительно выше, чем у женщин без этого осложнения (контрольная группа).

Известно также, что Таджикистан является регионом с высокой частотой йоддефицитных состояний и этим фактом, по-видимому, обусловлена высокая частота заболеваний щитовидной железы в группах. Так, каждая третья женщина с потерей беременности указывала на наличие йоддефицитного состояния в анамнезе 19 (31,7%). Почти с той же частотой женщины контрольной группы также указывали на наличие йоддефицитного состояния - 8 (26,7%).

Также выявлен высокий удельный вес заболеваний мочевыделительной системы (ЗМВС) в обеих группах. Из пациенток основной группы 22 (36,7%) указывали на наличие в анамнезе хронического пиелонефрита, мочекаменной болезни (таблица 3.1). Хронический пиелонефрит в анамнезе женщины с физиологическим течением беременности указывали в четверти случаев – 7 (23,3%).

**Таблица 3.1. - Частота соматической патологии у беременных женщин с репродуктивными потерями и без них**

Соматические заболевания	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=30)		p
	абс	%	Абс	%	
ОРВИ	43	71,7	17	56,7	>0,05
Анемия	36	60,0	6	20,0	<0,001
ЗМВС	22	36,7	7	23,3	>0,05
Йоддефицитные состояния	19	31,7	8	26,7	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Расчёт индекса массы тела показал, что в группе сравнения, женщин с нормальной массой тела было в 6 раз больше, чем в основной группе. Избыточный вес и ожирение I-ой степени преобладали у пациенток основной группы (48,3% и 28,3% соответственно) по сравнению с группой контроля (0% и 6,7%). Женщины обеих групп не имели ожирение III- ой степени (таблица 3.2).

**Таблица 3.2. - Распределение беременных женщин по ИМТ, принятой ВОЗ (2004)**

Диагноз	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=30)		p
	абс	%	абс	%	
Дефицит массы тела	0	0,0	2	6,7	
Нормальная масса тела	3	5,1	19	63,3	<0,001
Избыточная масса тела	29	48,3	0	0,0	
Ожирение I степени	17	28,3	2	6,7	<0,05
II степени	11	18,3	7	23,3	>0,05
III степени	-	-	-	-	-

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Гинекологический анамнез у 2 (3%) пациенток основной группы был отягощён вторичным бесплодием, женщины контрольной группы гинекологические заболевания в анамнезе отрицали.

Менархе по группам также не имел существенных различий и в среднем составил  $13,6 \pm 1,7$  лет и  $12,5 \pm 2,1$  лет соответственно в основной и контрольной группах ( $p > 0,05$ ).

Длительность, характер и цикличность менструаций в целом не имел отклонений от общепринятой нормы в обеих сравниваемых группах пациенток.

Особый интерес представляет сравнительный анализ акушерского анамнеза у женщин с потерями беременности на фоне имеющегося дефицита фолатов и тромбофилии и без таковой при физиологическом течении настоящей беременности.

Так, общее количество беременностей в основной группе в целом составило 184. Из них лишь 15,2% завершилась срочными родами (28 случаев).

Самым частым осложнением в структуре потерь беременности встречалась замершая беременность – 32,1% случаев (59).

Самопроизвольное прерывание беременности встречалось вторым по частоте среди потерь беременности. От общего количества выкидышей самопроизвольный ранний выкидыш имел место в 81% (35) случаев, поздний самопроизвольный выкидыш в анамнезе отмечен в 19% случаях (8). А в целом, в структуре потерь беременностей ранние и поздние самопроизвольные выкидыши как исход беременности встречались в данной группе почти в каждом 4 случае и составили 23,4% репродуктивных потерь на фоне тромбофилий и нарушений фолатного обмена.

Аntenатальная гибель плода в анамнезе отмечалась в 23 случаях среди 60 женщин с потерями беременности в анамнезе (12,5%). Беременность закончилась преждевременными родами в 24 случаях (13%). Синдром задержки развития плода имел место в 17 случаях, что составило 9,2%.

Акушерские осложнения в виде преждевременной отслойки плаценты и тяжелой преэклампсии встречались в 4 и 7 случаях соответственно (2,2% и 3,8%).

Как представлено в таблице 3.3, общее количество беременностей у женщин контрольной группы в целом оказалась в 4 с лишним раза ниже, чем в основной.

Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой шестой женщины группы контроля в анамнезе имелись прерывания беременности до 12 недель в связи с нежелательной беременностью, указывающее на неудовлетворительное контрацептивное поведение. Указаний на потери желательных беременностей в анамнезе не давал никто из респонденток данной группы, что, впрочем, было критерием их включения в группу исследования.

**Таблица 3.3. – Анализ репродуктивного анамнеза беременных с тромбофилиями и нарушениями фолатного обмена**

Исходы беременностей	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=30)		p
	Абс.	%	Абс	%	
Количество беременностей по группе	184	100,0	41	100,0	
Срочные роды	28	15,2	40	97,6	
Медицинский аборт	-	-	7	17,1	
Самопроизвольный ранний выкидыш	35	81*	-	-	
Самопроизвольный поздний выкидыш	8	19*	-	-	
Замершая беременность	59	32,1	-	-	
Аntenатальная гибель плода	23	12,5	-	-	
Синдром задержки развития плода	17	9,2	1 (конст. тип)	2,4	>0,05
Преждевременные роды	24	13,0	-	-	
Преэклампсия	7	3,8	-	-	
ПОНРП	4	2,2	-	-	
Процент неблагоприятных исходов беременности от общего их количества	156	84,8	-	-	

Примечание: \* - от общего количества выкидышей; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Подробно изученный семейно-наследственный анамнез относительно сосудисто-тромботических и акушерских осложнений у ближайших родственников первой линии родства (отец, мать, братья, сестры) показал, что сосудисто - тромботические осложнения, заболевания и смертность у прямых родственников женщин основной группы оказались достаточно высокими.

Данные, представленные в таблице 3.4, представляют достаточный интерес, потому как повышенная склонность к тромбообразованию и связанный с этим высокий процент заболеваемости у прямых родственников



дают возможность предположить, что данное состояние может объяснить высокий процент замершей беременности и других потерь у женщин основной группы, связанных с тромботическим генезом этих акушерских осложнений. Наличие последнего также подтверждено в каждом случае нарушением генетики тромбофилий и фолатного обмена (описание в методиках исследования).

**Таблица 3.4. - Наследственный анамнез относительно сосудисто-тромботических осложнений у родственников первой линии родства**

Наличие в анамнезе у родственников первой линии (родители, братья, сестра)	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=30)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Неблагоприятные перинатальные исходы (в том числе репродуктивные потери) у женщин	11	18,3%	2	6,7%	>0,05
Тромбозы	4	6,7%	1	3,3%	>0,05
Гипертоническая болезнь	9	15,0%	2	6,7%	>0,05
Острые сосудистые нарушения (инфаркт/инсульт)	8	13,3%	2	6,7%	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ )

Изучение репродуктивного анамнеза показало огромный удельный вес потерь желанных беременностей в основной группе. Собственно, данный факт и лег в основу детального поиска причин неблагоприятных исходов. Так, у женщин с тромбофилиями и нарушением фолатного обмена самым частым осложнением явилась замершая беременность - 59 (32,1%) случаев, самопроизвольные выкидыши 43 (23,4%) случая, антенатальная гибель плода – 23 (12,5%) случая, преждевременные роды – 24 (13%) случая, СЗРП в 17 (9,2%) случая.

Таким образом, анализ соматического анамнеза у женщин с генетически подтвержденной тромбофилией и нарушений фолатного обмена установил,

что из соматической патологии наиболее часто встречалась анемия (у 36 (60%)). По другим изученным нозологиям существенного различия не выявлено. При этом, при оценке ИМТ было установлено, что каждая вторая пациентка основной группы имела избыточную массу тела, а у каждой четвертой женщины этой группы было ожирение первой степени.

Результаты анкетирования показали, что у женщин основной группы семейно-наследственный анамнез относительно сосудисто-тромботических и акушерских осложнений у ближайших родственников первой линии родства был отягощен в 4 и 5 чаще в сравнении с женщинами группы контроля.

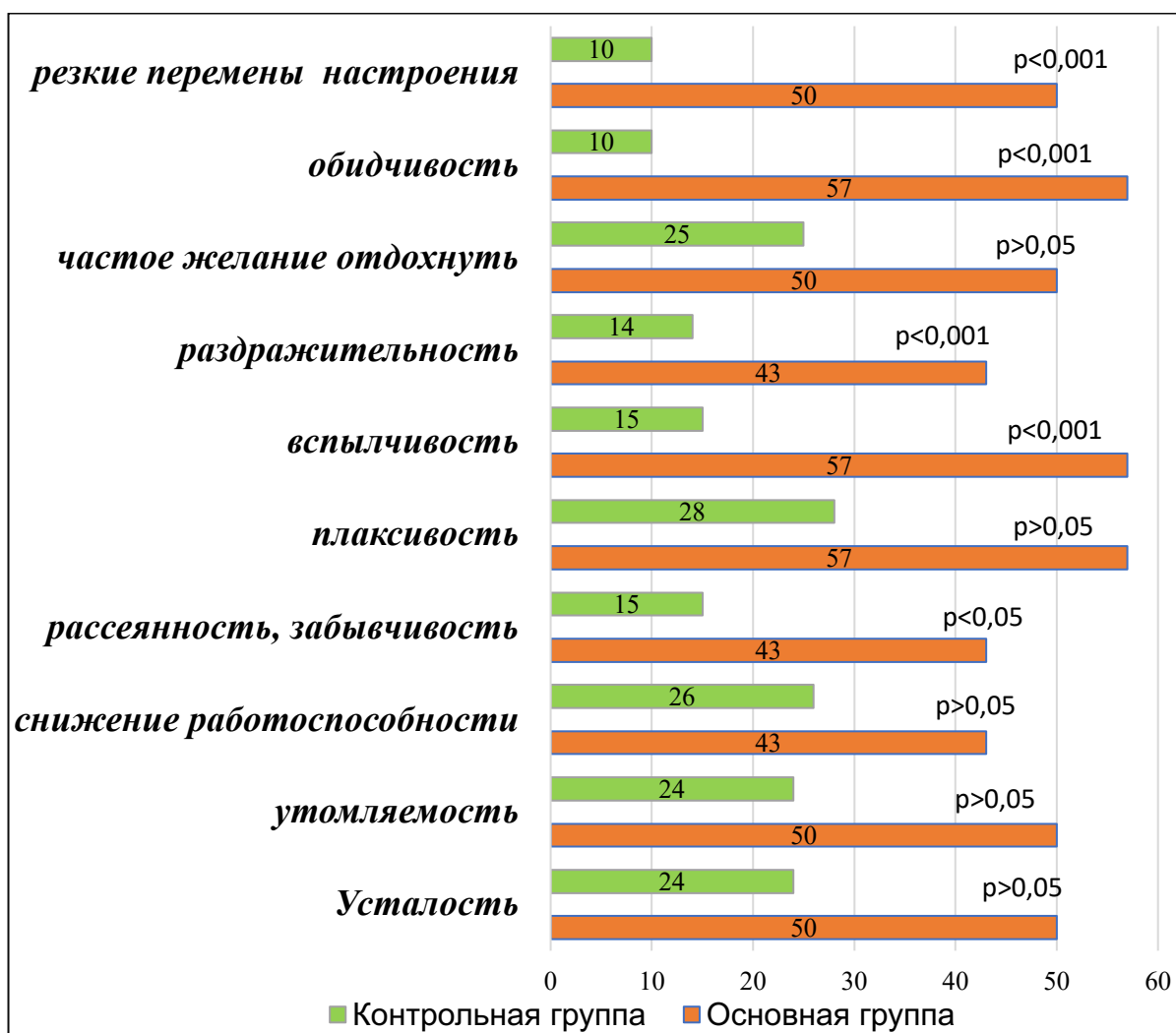
Особо ценные данные получены при изучении акушерского анамнеза. Так, из общего количества беременностей в 84,8 % случаев имели место репродуктивные потери. При том, в каждом третьем случае зарегистрирована замершая беременность, почти в каждом четвертом случае самопроизвольные ранние и поздние выкидыши, в каждом десятом случае антенатальная гибель плода, преждевременные роды и гипотрофия плода.

Следовательно, простой, информативный и тщательный сбор соматического, репродуктивного и семейного анамнеза и анализ последних создает условия для проведения более углубленных исследований в нужном направлении и среди множества причин репродуктивных потерь выявлять те, которые лежат в этиологии потерь.

### **3.2. Оценка состояния психоэмоционального статуса у женщин с потерями беременности в анамнезе.**

Психоэмоциональное состояние беременных с потерями гестации в анамнезе, а также беременных с физиологическим течением и без отягощенного репродуктивного анамнеза, как группы контроля, проведен с использованием вышеприведенной шкалы и анализа ее бальной оценки.

Оценка по шкале астении показала (рисунок 3.1), что симптомы астении в основном проявлялись повышенной обидчивостью, плаксивостью, вспыльчивостью.



**Рисунок 3.1. - Проявление астении у беременных женщин основной и контрольной группы (n=90)**

Женщины основной группы 50 (83%) жаловались на частое желание отдохнуть, резкие перемены настроения, повышенную утомляемость, быструю усталость и 43 (71,7%) из них заметили, что стали рассеянными, забывчивыми, невнимательными, раздражительными, а также отметили снижение работоспособности, и энергичности.

В группе контроля такие жалобы как утомляемость, усталость, отсутствие прежней энергичности проявлялись, так же как в основной группе. Однако резкие перемены настроения, раздражительность, вспыльчивость,

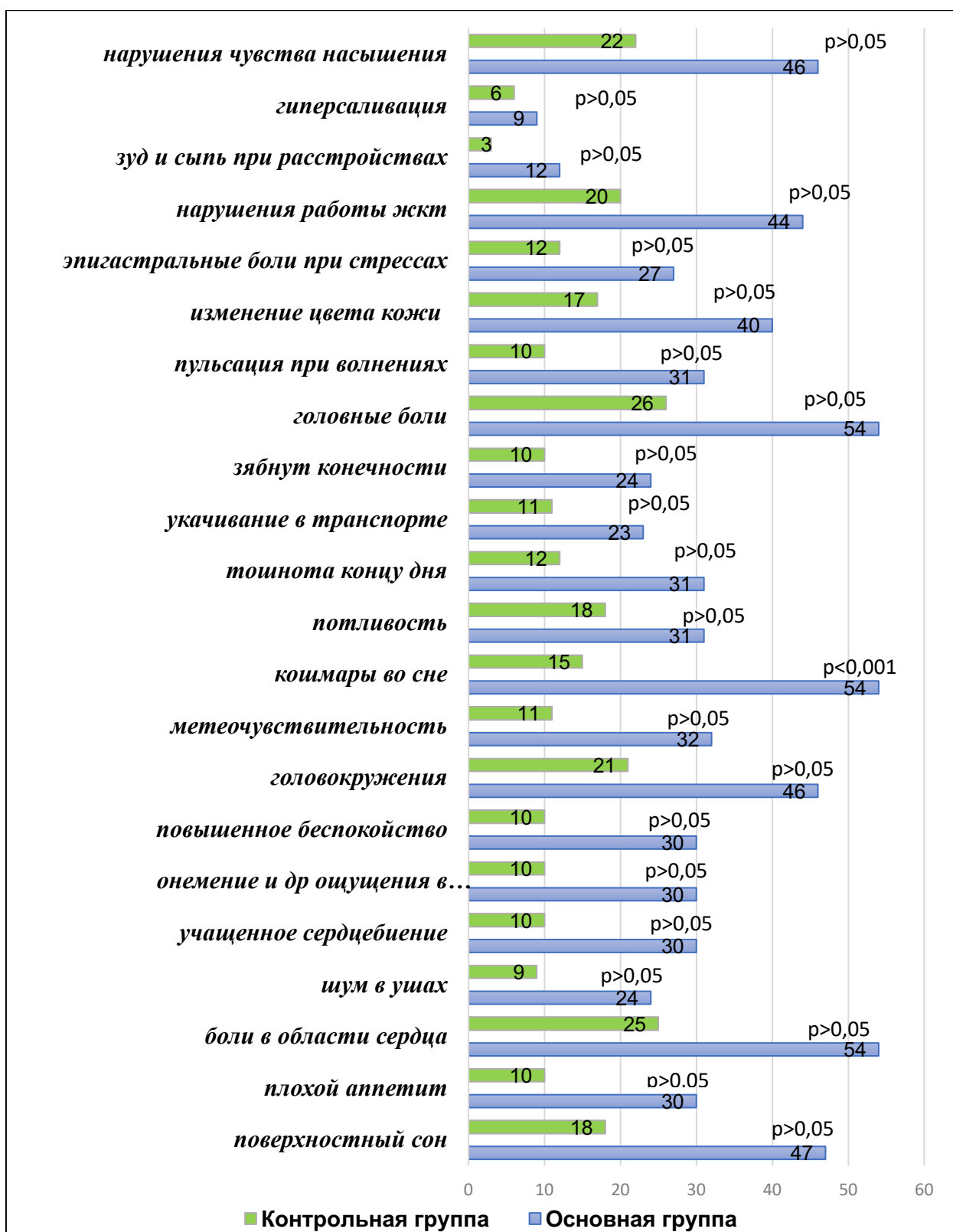
рассеянность и забывчивость отмечалось в 3 раза реже чем у женщин основной группы.

Вегетативные нарушения (рисунок 3.2), характеризовались нарушением работы ЖКТ, нарушением чувства насыщения, гиперсаливацией, потливостью, метеочувствительностью, головокружением, нарушением качества сна, появлением эпигастральных болей, зуда и покраснений кожи при стрессах, укачиванием в транспорте, тошнотой к концу дня. Чаще всего у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе симптомы вегетативных нарушений проявлялись в виде боли и неприятных ощущений в области сердца, головных болей, головокружения. Также женщины отмечали поверхностный сон, плохой аппетит, нарушения в работе пищеварительного тракта.

Каждая вторая беременная основной группы испытывала неприятные ощущения в виде покалывания и онемения в конечностях, повышенное беспокойство, потливость, пульсацию сосудов и учащенное сердцебиение, а также заметили, что стали метеочувствительными.

У беременных контрольной группы эти симптомы проявлялись в три раза меньше. Зуд кожи или сыпь при стрессах появлялись у каждой 5-ой пациентки основной группы и у каждой 10-ой пациентки контрольной группы (рисунок 3.2).

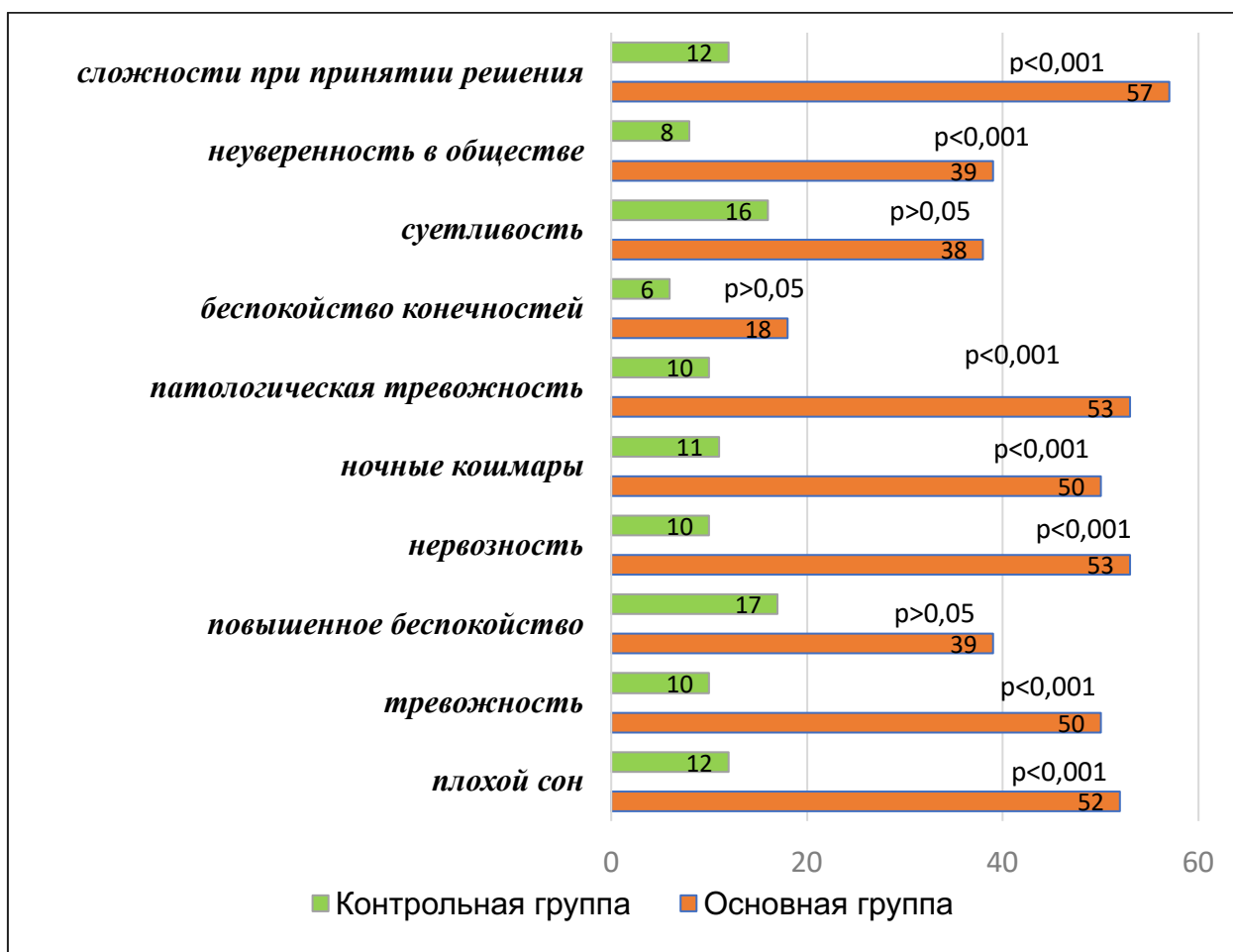
Женщины основной группы (n=27) ответили, что когда они расстраиваются, то появляется боль в области эпигастрия, при этом все гемодинамические показатели оставались в пределах нормы. В контрольной группе эти жалобы были выражены не часто и не столь выражено, отмечались у 10 (33,3%) женщин.



**Рисунок 3.2. – Проявление вегетативных расстройств у беременных женщин основной и контрольной группы (n=90)**

Состояние тревоги было диагностировано у 52 (86,7%) беременных основной группы (рисунок 3.3). Беременных беспокоила нервозность,

сложности при принятии решений, патологическая тревожность за родных, плохой сон, суетливость, неуверенность в обществе, заниженная самооценка, беспокойство конечностей. У 50 (83%) из них были кошмарные сновидения, а также они отметили, что ожидание чего-то или кого-то их тревожит и нервирует. Эти же жалобы в группе контроля проявлялись у каждой третьей пациентки.



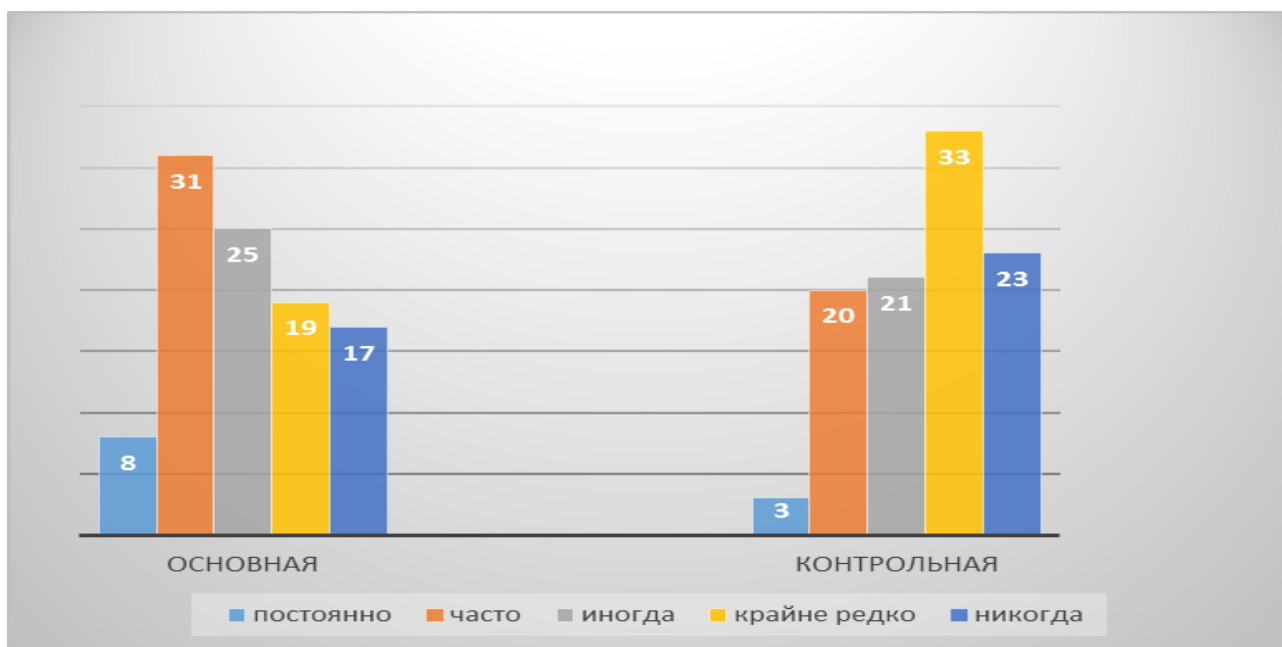
**Рисунок 3.3. - Проявление тревожности у беременных женщин основной и контрольной группы (n=90)**

Состояние повышенного беспокойства, суетливости выражалось чрезмерным чувством страха, ощущением опасности, плаксивостью и встречалось в 38 (65%) случаях в основной группе. Неуверенность в обществе проявлялось в виде сомнений в своих силах и возможностях, сложностью в общении с окружающими боязнью совершить ошибку и имела место у 39 (65%) респонденток основной группы. Из группы контроля только 8 (26,7%) женщин ответили, что чувствуют себя скованно и неуверенно в обществе,

суетливость и повышенное беспокойство проявлялось у 16 (53,3%) женщин. Беспокойное движение конечностей было у 18 (30%) беременных основной группы, в контрольной группе на этот симптом проявлялся в два раза меньше (рисунок 3.3).

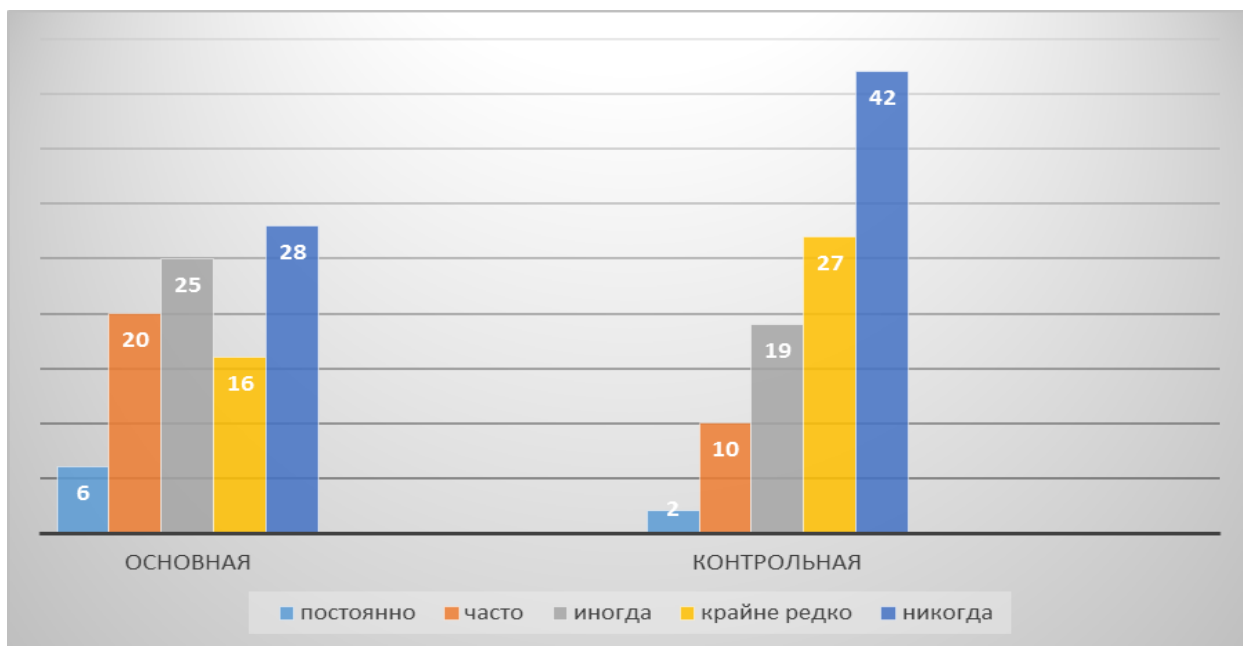
При оценке по частоте проявления симптомов по всем трем шкалам было установлено следующее.

Частота проявления астении как представлена на рисунке 3.4, показывает, что постоянные (8%) и частые (31%) симптомы астении были больше в группе женщин с репродуктивными потерями и это частые проявления усталости, разбитости после сна, невозможность на чем-либо сконцентрироваться, это вспыльчивость, раздражительность, плаксивость, женщины заметили, что ранее привычные явления становились раздражителями это музыка, свет, запахи, голоса. Данная симптоматика присутствовала в контрольной группе, но она была представлена намного ниже, чаще всего они отвечали, что эти явления проявлялись крайне редко (33%), либо никогда (23%) не возникали.



**Рисунок 3.4. - Частота проявления астении у беременных женщин основной и контрольной группы (n=90), % (p<0,05)**

Признаки тревожности, постоянно (6%) или часто (20%) проявлялись в виде патологической тревожности за родных, без причинного беспокойства, нарушения качества сна, когда затруднено засыпание, часто сон был прерывистым или снились ночные кошмары, которые имели место у женщин с основной группой. Как показано на рисунке 3.5 эти состояния встречались крайне редко (27%) или отсутствовали (42%) у женщин контрольной группы, которые репродуктивных потерь в анамнезе не имели.



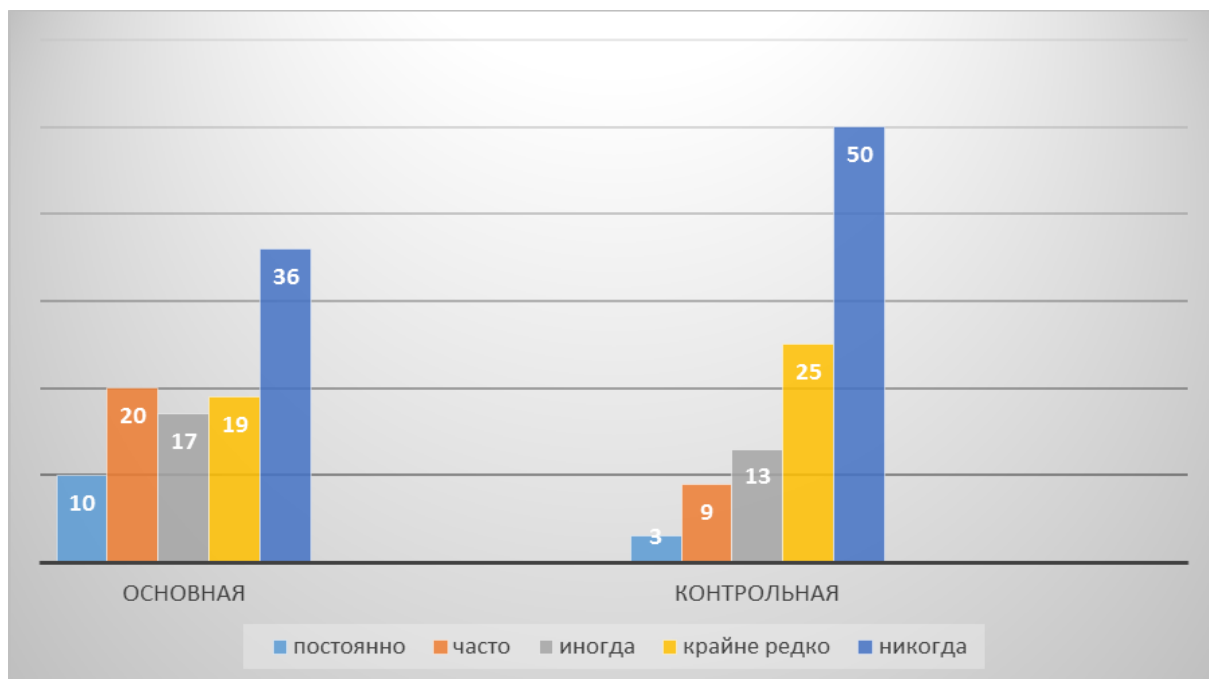
**Рисунок 3.5. - Частота проявления тревожности у беременных женщин основной и контрольной группы (n=90),% (p<0,05)**

Следующая шкала, по которой была проведена оценка двух сравниваемых групп это шкала вегетативных расстройств (рисунок 3.6).

По этой шкале можно сказать, что у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе настолько лабильна психика, что они постоянно (10%) и часто (20%) предъявляли не конкретные жалобы в виде онемения в руках, покалывания или боли в различных частях тела не проявляющиеся никакой симптоматикой, шум в ушах, пульсации и стука крови в сосудах при волнении, учащенное сердцебиение также чаще проявлялось у женщин с репродуктивными потерями и больше всего на эти вопросы отвечали, что никогда (50%) это не испытывали это женщины контрольной группы.



Более детальный анализ по сумме диагностических коэффициентов показал, что болезненный характер выявленных расстройств был у 56% пациенток основной группы, в группе сравнения у 17% пациенток ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.6.- Частота проявления вегетативных расстройств у беременных женщин основной и контрольной группы (n=90), % ( $p < 0,05$ )**

Моносимптомное проявление патологических состояний по одной шкале наблюдалось у 41%, нарушения адаптации по двум шкалам имелось у 12%, а по всем трем шкалам у 3% женщин основной группы. Следует отметить, что изменения по шкале тревожности преобладали среди других изменений у данных женщин.

В контрольной группе клинические проявления по отдельной шкале психоэмоциональных нарушений были у 13% пациенток, по двум шкалам у 6,6% пациенток. Нарушений психоэмоционального равновесия с вовлечением всех трех шкал в группе сравнения не наблюдалось.

Таким образом, результаты исследований, представленные в данной главе, позволяют сделать вывод о болезненном характере выявляемых расстройств, что свидетельствует о состоянии дизадаптации

психоэмоционального состояния беременных, в анамнезе которых имелись потери беременности.

У подавляющего большинства женщин основной группы наблюдалось эмоциональная неустойчивость, раздражительность, состояние повышенной тревожности причем патологической, именно ощущение какого-то беспокойства, тревоги, как будто что-то должно случиться, хотя особых причин и нет, что вызывало сильное беспокойство и стресс, они были ориентированы скорее на состояние неудачи во время вынашивания беременности.

У женщин основной группы были выражены симптомы астении в три раза чаще, чем у женщин группы сравнения, что проявлялось рассеянностью, забывчивостью, невнимательностью, раздражительностью, а также снижением работоспособности и энергичности.

Данные состояния во многом ухудшают качество жизни, мешают адаптации в обществе и семье и требуют обязательной коррекции, в том числе психопрофилактической и при необходимости, медикаментозной.

Формирование оптимального типа психологического компонента гестационной доминанты и снижение уровня ситуационной тревожности на фоне имеющихся неудачных исходов беременности в анамнезе являются важным элементом для благополучного исхода гестации и родов.

### **3.3. Особенности гемостазиологических исследований у пациенток с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов**

Как было указано выше обследование на мутации системы гемостаза и фолатного цикла беременным женщинам с репродуктивными потерями в анамнезе проводились в молекулярно-генетической лаборатории Республиканского медико-генетического центра Таджикистана и в медицинской клинической лаборатории «Диамед».

Генотипированию подверглись 8 генов обусловленных тромбофилиями и 4 гена контролирующих фолатный обмен.

**Таблица 3.5. - Результаты генетически обусловленных форм тромбофилии у пациенток с потерями беременности в анамнезе (n=60)**

Название гена	Генетический маркер	Генотип	Результаты	
			Абс.	%
<b>SERPINE (PAI -1)</b>	<b>675 5G&gt;4G</b>	5G/5G	20	33,4
		5G/4G	32	53,3
		4G/4G	8	13,3
<b>F 13 фибриназа</b>	<b>G&gt;T Val34Leu</b>	G/G	44	73,4
		G/T	15	25
		T/T	1	1,6
<b>F2 -протромбин</b>	<b>20210 G&gt;A</b>	G/G	59	98,3
		G/A	1	1,7
		A/A	-	-
<b>F5-проакцелерин</b>	<b>1691 G&gt;A Arg506Gln</b>	G/G	57	95
		G/A	2	3,3
		A/A	1	1,7
<b>F7 проконвертин</b>	<b>10976 G&gt;A Arg353Gln</b>	G/G	37	61,7
		G/A	21	35
		A/A	2	3,3
<b>FGB фибриноген</b>	<b>455G&gt;A</b>	G/G	36	60
		G/A	21	35
		A/A	3	5
<b>ITGA2-a2 интегрин</b>	<b>807 C &gt;T Phe224Phe</b>	C/C	28	46,7
		C/T	26	43,3
		T/T	6	10
<b>ITGB3-b3 интегрин</b>	<b>1565 T&gt;C Leu33Pro</b>	T/T	48	80
		T/C	11	18,3
		C/C	1	1,7

Гомозиготная форма (4G/4G) была в 8 (13,3%) случаях, а гетерозиготная (5G/4G) - в 4 раза больше, чем гомозиготная форма, что соответствует частоте встречаемости в популяции. При данной мутации повышается функциональная активность белка эндотелиального ингибитора плазминогена первого типа, что повышает риск тромбозов и акушерских осложнений на фоне и без того сниженной фибринолитической активности крови во время беременности.

У каждой второй пациентки (53,3%) встречались нарушения гена ITGA2C807T коллагенового рецептора тромбоцитов, а мутация тромбоцитарного рецептора к фибриногену ITGB3 была обнаружена в 12 (20%) случаях. Изменения свойств данных рецепторов приводит к увеличению агрегации и адгезии тромбоцитов, нарушению микроциркуляции, и, следовательно, является причиной фетоплацентарной недостаточности и повышения риска потери плода в ранних сроках, что и было выявлено в анамнезе у данных пациенток (замершая беременность 59 случаев и самопроизвольный ранний выкидыш 35 случаев).

Мутации в гене FGB G455A кодирующем бета субъединицу фибриногена имели место у 24 (40%) женщин (в 35% гетерозиготная (G/A) форма и в 5% гомозиготная (A/A)). Мутация гена фибриногена вызывает повышения уровня фибриногена в крови на 10-30%, возможен повышенный риск ишемического инсульта, инфаркта миокарда, повышение вероятности привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, дисстресса плода.

Мутацию проконвертина F7 G10976A имели 23 (38,3%) пациентки. В 21 (35%) наблюдениях была гетерозиготная форма и в 2 (3,3%) наблюдениях - гомозиготная форма.

Изменения в гене F7 в большинстве случаев имеют защитный эффект относительно риска развития тромбоэмболии. Основной физиологической ролью данного гена (F7) является активация X фактора свёртывания крови. Снижение активности F7 способствует уменьшению тромбообразования.

Гетерозиготная мутация фибриностабилизирующего фактора (XIII) было у 15 (25%) беременных, а гомозиготная в 1 (1,6%) случае. Мутация Val34Leu фактора XIII приводит к структурному изменению фибринового сгустка, что может быть причиной отсроченных кровотечений.

Лейденская мутация и мутация протромбина встречались реже. Так, мутация F5 в гомозиготной форме была выявлена в 1 (1,7%) случае, в гетерозиготной в 2 (3,3%) наблюдениях. Гетерозиготная мутация F2 была выявлена в 1 (1,7 %) случае. Лейденская мутация встречалась в изолированной форме, а мутация протромбина была в комбинации с мутациями генов системы фибринолиза и рецепторов тромбоцитов.

У обследованных женщин наряду с высокой частотой мутации генов системы гемостаза имело место их сочетание с носительством мутаций генов фолатного цикла. И этот факт является наиболее важной составляющей при подборе патогенетической терапии.

Как видно из результатов генотипирования (таблица 3.6) носительство мутации в генах MTHFR по генетическому маркеру 677 C>T и 1298 A>C встречались в одинаковом количестве у обследованных пациенток и составили 34 (56,6%) случаев для каждого генетического маркера, причем наблюдалось превалирование гетерозиготных изменений в обоих случаях C/T-26 (43,3%) и A/C- 28 (46,6%) соответственно.

У каждой второй пациентки была обнаружена мутация 2756 A>G гена MTR кодирующего фермент метионин - синтазу, при этом гетерозиготная форма A/G встречалась в 25 (41,7%) случаях, а гомозиготная форма G/G составила 5 (8,3%) случаев.

Мутация гена метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) по генетическому маркеру 66 A> G была у 43 (72%) пациенток, из них гетерозиготная форма (A/G) составила 30 (50%) случаев.

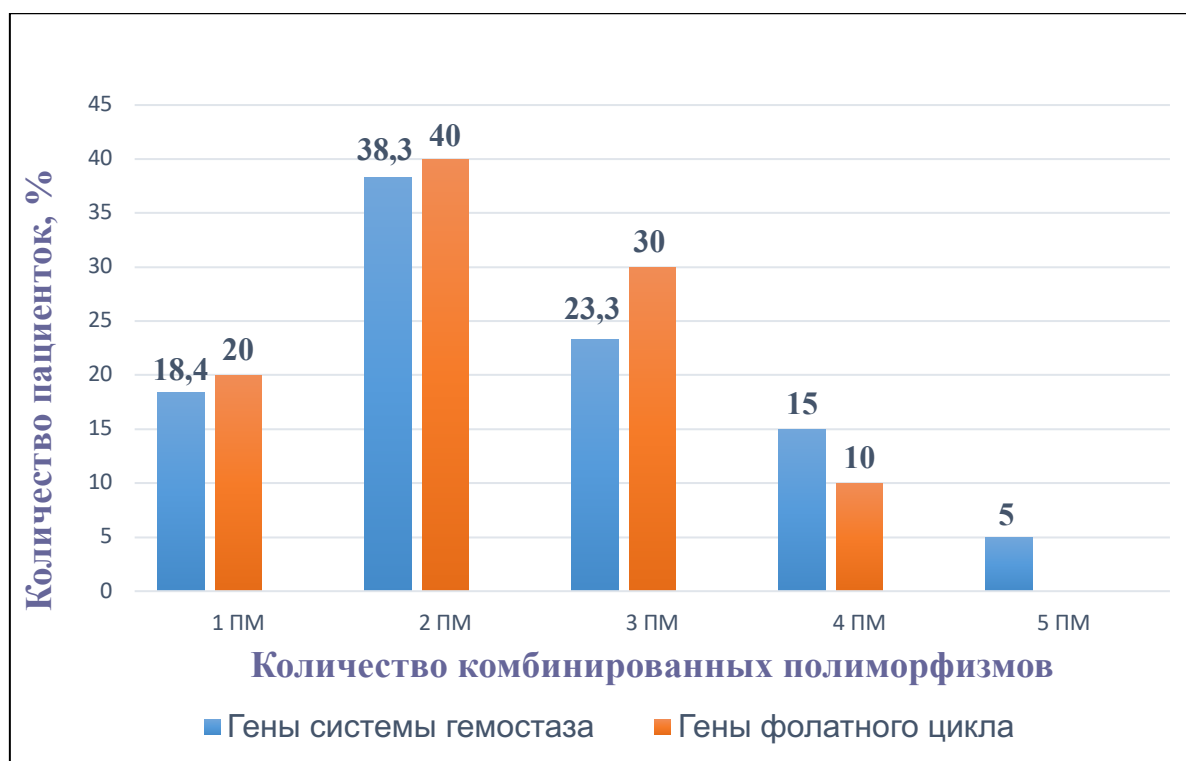
Следует отметить, что наличие мутации гена MTRR ассоциируется с усилением гомоцистеинемии, спровоцированной полиморфизмом MTHFR C677T, которая приводит к потерям беременности.

**Таблица 3.6. - Распространённость полиморфизма генов фолатного цикла у беременных с репродуктивными потерями в анамнезе (n = 60)**

Ген	Генетический маркер	Генотип	Результаты	
			Абс.	%
<b>MTHFR</b>	<b>677C&gt;T</b>	C/C	26	43,33
		C/T	26	43,33
		T/T	8	13,3
	<b>1298 A&gt;C</b>	A/A	26	43,33
		A/C	28	46,6
		C/C	6	10
<b>MTR</b>	<b>2756 A&gt;G</b>	A/A	30	50
		A/G	25	41,7
		G/G	5	8,3
<b>MTRR</b>	<b>66 A&gt;G</b>	A/A	17	28
		A/G	30	50
		G/G	13	22

При анализе встречаемости отдельных мутаций в исследуемой группе обнаружено преобладание комбинированного полиморфизма по сравнению с изолированным, как в системе гемостаза, так и фолатного цикла.

Мультигенная форма тромбофилии и фолатного обмена, то есть сочетание от двух и более дефектов было у 49 (81,6%) и 48 (80%) женщин соответственно (рис.3.7). Мутации 5 генов факторов свертывания у одного и того же пациента было в 3 (5%) случаях. Полиморфизм всех четырёх генов фолатного цикла и генов системы гемостаза имели 6 (10%) и 9 (15%) беременных женщин, а трех генов - 18 (30%) и 14 (23,3%) пациенток соответственно. У 24 (40%) женщин наблюдалась мутация по двум генетическим маркерам фолатного цикла и у 23 (38,3%) пациенток по генетическим маркерам тромбофилии. Изолированные мутации фолатного обмена и генов системы гемостаза были в 12 (20%) и 11 (18,4%) случаев соответственно.



**Рисунок 3.7. - Распределение пациенток по количеству комбинированных полиморфизмов (ПМ), %**

Как отмечалось выше, показатели свертывания крови играют одну из ведущих ролей в процессе развития беременности.

В процессе наблюдения и лечения нами были изучены показатели системы гемостаза у пациенток основной группы в сравнении с показателями здоровых беременных.

Беременным проводилось обследование системы гемостаза начиная с первого триместра беременности и повторялось во втором и третьем триместре.

Как представлено в таблице 3.7, до начала антикоагулянтной терапии у пациенток основной группы выявлено увеличение концентрации фибриногена ( $4,03 \pm 0,61$  г/л) по сравнению с группой контроля ( $3,72 \pm 0,40$ ): концентрация фибриногена у беременных основной группы превышает данный показатель пациенток с физиологической беременностью на 8,33%.

В группе беременных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов отмечено снижение общего количества тромбоцитов в 13 (21,6%) случаях, что

в среднем составляет  $207,23 \pm 18,34$  10<sup>9</sup>/л. У пациенток контрольной группы количество тромбоцитов в среднем составило  $239,22 \pm 25,12$  10<sup>9</sup>/л.

Укорочение АЧТВ на 6,4% отмечено в основной группе ( $31,30 \pm 5,39$  с) в сравнении с контрольной группой ( $33,43 \pm 2,97$  с).

**Таблица 3.7. - Сравнительная характеристика показателей гемостаза у беременных с тромбофилией и нарушением обмена фолатов и здоровых беременных**

Параметр	Основная группа (до терапии) (n = 60)	Контрольная группа (n = 30)	p
Концентрация фибриногена, г/л	$4,03 \pm 0,61$	$3,72 \pm 0,40$	>0,05
АЧТВ, с	$31,30 \pm 2,39$	$33,43 \pm 2,97$	>0,05
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	$207,23 \pm 18,34$	$239,22 \pm 25,12$	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Для контроля уровня тромбообразования проведено исследование Д – димера в основной группе по триместрам беременности. Д-димер является продуктом денатурации фибрина и маркером для оценки процесса тромбообразования в организме.

Повышение Д-димера во время текущей беременности наблюдалось у 28 пациенток (46,6%), из них 8 (13,3%) случаев имели место в первом триместре, 17 (25%) случаев во втором триместре и 5 (8,3%) случаев в третьем триместре беременности.

Значительное повышение активности Д - димера наблюдалось во втором триместре беременности (табл.3.8). Показатели Д - димера были выше на 15,6% в сравнении с референсным значением и в среднем составил  $529,82 \pm 68,3$  нг/мл, что указывало на интенсивность процессов тромбообразования. Тщательный динамический контроль показателей Д - димера по триместрам



беременности и своевременно проведенное дополнительное вмешательство позволило в целом снизить показатели Д димера до нормы в третьем триместре беременности.

**Таблица 3.8. - Средние показатели Д-димера в динамике по триместрам беременности у женщин основной группы (n=60)**

Триместр беременности	Показатель Д- димер, нг/мл	
	Референсные значения	n = 60
I	< 286	240,47 ± 28,8
II	< 457	529,82 ± 68,3
III	< 644	549,93 ± 48,1

При этом выявлена следующая закономерность: повышение уровня Д димера наблюдается при сочетанном наследовании следующих генов системы гемостаза и фолатного цикла: интегрин  $\alpha 2$  (ITGA2-a2), PAI -1 в комбинации с MTHFR677 и MTRR66 в 21 (35%) наблюдениях, PAI -1 и FGB в комбинации с MTRR66 в 2 (3,3%) наблюдениях, PAI, F13A1 и ITGB3-b3 в комбинации с MTHFR1298, MTR2756, MTRR66 в 3 (5%) наблюдениях, PAI -1 и F2 в 1(1,7%) наблюдении и изолированной мутации F5 в 1 (1,7%) наблюдении. При других видах мутаций и их комбинации показатели Д димера были в пределах нормы.

Выявленные особенности легли в основу подбора необходимой корректирующей терапии.

Таким образом, как видно из результатов исследования большая часть беременных с репродуктивными потерями являлись носителями мутированных генов системы гемостаза: PAI -1 (66,6%), ITGA2 (53,3%), FGB (40%), F7(38,3%) F13A1(26,6%) F5 (5%), F2 (1,7%). Также в нашем исследовании наиболее часто встречались мутации MTRR (70%), MTHFR (56,6%). Выявлена высокая распространенность гетерозиготных замен генов тромбофилии и фолатного цикла при потерях беременности, а также обнаружено преобладание комбинированного полиморфизма по сравнению с одиночным.

Контроль процесса тромбообразования показал, что уровень Д - димера не всегда увеличивается при наличии мутаций генов системы гемостаза и фолатного обмена. Повышение уровня Д - димера чаще наблюдалось при комбинации мутированного гена ингибитора активатора плазминогена (РАI 1) с генами тромбоцитарных рецепторов, с геном кодирующим бета субъединицу фибриногена (FGB), геном фибриностабилизирующего фактора (F13A1) и проакцелирина. Так, при данных мутациях усиливается агрегация, адгезия тромбоцитов, фибринообразование и повышается тромбообразование.

Анализ полученных результатов показывает, что у беременных женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов наблюдается ранний гиперкоагуляционный синдром, проявляющийся укорочением АЧТВ, увеличением количества фибриногена в плазме крови и относительным снижением количества тромбоцитов, что свидетельствует о нарушениях системы гемостаза и повышении тромбо- и фибринообразования.

Можно сделать вывод, что генетический полиморфизм генов системы гемостаза и метаболизма фолатов играет одну из ведущих ролей в генезе потерь беременности.

#### **3.4. Особенности течения беременности и родов при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов.**

В ходе исследования проведено динамическое проспективное наблюдение за течением беременности и родов у женщин при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов.

Были изучены результаты клинико-лабораторных, инструментальных исследований, специфических анализов крови на выявление нарушений обмена фолатов и наличия факторов нарушения в виде приобретенных либо наследственных тромбофилий, ЭКГ, консультации смежных специалистов при необходимости (нефролог, эндокринолог, терапевт, гематолог). Ультразвуковая фетометрия и доплерометрия проведена также всем беременным и кратность данных исследований зависела от срока гестации,

необходимости проведения контрольных исследований после коррекции выявленных нарушений. Как указывалось выше, проведено анкетирование беременных по специальному опроснику.

Анализ текущей беременности у женщин с невынашиванием беременности на фоне наличия тромбофилии и нарушения обмена фолатов показал следующее. Течение первого триместра осложнилось рвотой беременных у 11(18,3%) пациенток основной группы. Легкая форма была установлена в 8 (13,3%) случаях, которая после коррекции питания устранилась, а в 3 (5%) случаях его течение было среднетяжелым. Данное состояние также наблюдалось у 14 (46,6%) пациенток контрольной группы. Так, диагноз рвота беременных легкой степени установлен у трети пациенток – 30% (9 женщин), средневыраженная у 5 пациенток (16,6%) (таблица 3.9).

В отличие от женщин контрольной группы у каждой третьей пациентки основной группы выявлена угроза прерывания беременности, установленная на основе субъективных (тянущие боли внизу живота) и объективных - повышенный тонус матки при пальпации, а также гипертонус миометрия и укорочение шейки матки при ультразвуковом исследовании на начальных сроках гестации.

Гипертензивные нарушения развились у 5% (3) женщин основной группы. При этом двое имели умеренную гестационную гипертензию и у одной была умеренная преэклампсия, которая в родах перешла в тяжелую преэклампсию

Проведенный сравнительный анализ состояния околоплодной среды и плаценты в исследованных группах показал, что в основной группе патология околоплодной среды встречается в 6 раз чаще, чем в контрольной группе. Так, маловодие имело место в 8 (13,3%) случаях, многоводие в 4 (6,6%) случаях у пациенток с тромбофилией и нарушением обмена фолатов. В контрольной группе многоводие составило 3,3%. Случаев маловодия не наблюдалось в данной группе.

Относительно плацентометрии выявлено следующее. Степень созревания плаценты соответствовала гестационной норме во всех случаях наблюдения у беременных контрольной группы. Совершенно другая динамика выявлена при данном исследовании у беременных основной группы. Так, преждевременное созревание плаценты имелось в 19 случаях (31,6%) и выражалось в наличии гиперэхогенных включений характерных для доношенного срока беременности (III степень зрелости плаценты) начиная уже с 28 недель беременности в наших исследованиях. Напротив, отставание созревания плаценты соответственно гестационному сроку было выявлено в двух случаях и также оба эти наблюдения характеризовались многоводием с индексом околоплодных вод более 24 мм и 29 мм.

Относительно локализации плаценты определено в подавляющем большинстве случаев обеих групп его правильное расположение (преимущественно по задней и боковым стенкам матки). В основной группе в одном случае выявлено центральное предлежание плаценты сохранившееся до срока родоразрешения, по поводу чего произведено плановое абдоминальное родоразрешение.

Отек плаценты и пуповины были выявлены в 2 случаях у женщин основной группы в сроках 19-20 недель беременности, тогда как в группе сравнения данной патологии при ультразвуковых исследованиях не наблюдалось.

Нарушения кровотока в системе «мать – плацента – плод» превалировало у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе (42%). В соответствующей главе подробно описаны результаты доплерометрических исследований маточно-плацентарного кровотока.

Исследование основных фетометрических показателей текущей беременности с помощью ультразвуковой диагностики выявило, что у пациенток с тромбофилией и нарушением обмена фолатов в 10% - 6 случаях развивался СЗРП, что является наиболее высоким показателем. В остальных

90% случаев средние показатели параметров плода не имели каких - либо особенностей относительно контрольной группы.

**Таблица 3.9. - Течение беременности у обследованных женщин (n=90)**

<b>Осложнение беременности</b>	<b>Основная группа (n=60)</b>	<b>Контрольная группа (n=30)</b>	<b>p</b>
Рвота беременных	11 (18,3%)	14 (46,6%)	<0,01
Угроза прерывания беременности	18 (30,0%)	-	
Нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод»	25 (42%)	-	
СЗРП	6 (10,0%)	1(3,3%) (конст. тип)	>0,05*
Гипертензивные нарушения	3 (5,0%)	-	
Патология околоплодной среды:	33 (55%)	1(3.3%)	< 0,001*
- маловодие	8 (13,3%)	-	
- многоводие	4 (6,6%)	1 (3,3%)	>0,05*
-отек плаценты	1 (1,6%)	-	
- отек пуповины	1 (1,6%)	-	
- преждевременное созревание плаценты	19 (31,6%)	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ , \*по точному критерию Фишера)

Количество родов по группам составила: 58 (96,7%) случаев в основной группе и 100% в группе сравнения. Беременность закончилась самопроизвольным поздним выкидышем в 2 (3,3%) наблюдениях в сроках 18 и 21 неделя гестации в основной группе. В одном из этих случаев больная самовольно прекратила прием назначенных препаратов и поступила в стационар с жалобами на тянущие боли внизу и пролабированием плодного пузыря, в другом случае – на фоне продолжающейся терапии произошел спонтанный выкидыш.

Срочными родами беременность завершилась в основной и в контрольной группах в 88,4% и 96,7% соответственно. В 3 (5%) наблюдениях у женщин основной группы отмечались преждевременные роды. Запоздалые роды составили 2 (3,3%) случая в основной группе и 1 (3,3%) случай в группе сравнения.

Анализ течения родов в обследованных группах (таблица 3.10) не выявил особенностей по возникновению таких акушерских осложнений, как дородовый разрыв плодных оболочек, неудовлетворительный прогресс родов. Также не было существенных различий по количеству обструктивных родов в обеих группах.

В отличие от родильниц контрольной группы у беременных с отягощенным акушерским анамнезом течение родов осложнилось дисстрессом плода в 3 (5%) случаях, причем в 2 наблюдениях дистресс плода возник во втором периоде родов и в одном случае в первом периоде родов. В двух первых случаях роды завершились вакуум-экстракцией плодов, а в последнем случае было проведено экстренное кесарево сечение.

Тяжелого родового травматизма не выявлено ни у одной из родильниц обеих групп. Незначительные травмы мягких тканей родовых путей также встречались в одинаковом количестве в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). Детальный же анализ данного осложнения показал наличие разрыва промежности 1 степени у одной пациентки основной группы, а разрыв слизистой стенок влагалища и мукозорофия имела место у 2 и 1 родильниц контрольной и основной групп соответственно.

Что касается акушерских кровотечений, в группе с тромбофилией и нарушением обмена фолатов в одном наблюдении имела место кровопотеря в объеме 1100 мл интраоперационно у пациентки с двумя рубцами на матке и предлежанием плаценты.

Связанных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов послеродовых кровотечений не выявлено.

**Таблица 3.10. - Исходы родов у женщин исследуемых групп**

<b>Нозология</b>	<b>Основная группа (n=60)</b>	<b>Контрольная группа (n=30)</b>	<b>P</b>
ДРПО	4 (6,6%)	2 (6,6%)	>0,05
Неудовлетворительный прогресс родов	5 (8,3%)	2 (6,6%)	>0,05
Обструктивные роды	2 (3,3%)	1 (3,3%)	>0,05
Дисстрес плода	3 (5,0%)	-	
Родовой травматизм (разрыв промежности 1 ст)	3 (5%)	2 (6,6%)	>0,05
Кровотечения	1 ( более 1 литра - 1,7%)	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Как представлено в таблице 3.11 у женщин основной группы частота манипуляций в родах была необходима в 4 раза чаще по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 3.11. - Частота манипуляций при родоразрешении**

<b>Манипуляции</b>	<b>Основная группа (n=60)</b>	<b>Контрольная группа (n=30)</b>	<b>p</b>
Вакуум- экстракция плода	2 (3,3%)	-	
Кесарево сечение	16 (26,6%)	5 (16,6%)	>0,05
Индукция родов:	9 (15%)	1 (3,3%)	>0,05
Простогландины	5 (8,3%)	1 (3,3%)	>0,05
Амниотомия	4 (6,6%)	1 (3,3%)	>0,05
Инфузия окситоцина	4 (6,6%)	-	
Родоусиление	5 (8,3%)	2 (6,6%)	>0,05
<b>Манипуляции в целом</b>	<b>32 (53,3%)</b>	<b>8 (26,6%)</b>	<b>&lt;0,05*</b>

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера, \*с поправкой Йетса)

Так, частота кесарева сечения превалировала в основной группе, что связано с большим количеством неблагоприятных перинатальных исходов в анамнезе и суммой относительных показаний у данных пациенток.

Индукция родов проведена каждой шестой пациентке основной группы. Показаниями для индукции были: СЗРП в сочетании с маловодием и нарушением кровотока в маточно-плодово-плацентарном звене в 4 (6,6%) наблюдениях, в 2 (3,3%) случаях неблагоприятные внутриутробные условия плода, в 2 (3,3%) наблюдениях индукция проведена при дородовом излитии околоплодных вод и в 1 (1,7%) случае при перенесенной беременности. В контрольной группе индукция была проведена в 1 (3,3%) случае и показанием явилась перенесенность, неподготовленность родовых путей.

В ходе исследования было оценено состояние новорожденных родильниц обеих сравниваемых групп.

При оценке массы новорожденных в группе женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов были выявлены более низкие росто-весовые показатели новорожденных в сравнении с контрольной группой.

В целом в основной группе масса новорожденных составила  $3100,7 \pm 101,1$  грамм, а в группе контроля -  $3343,7 \pm 62,5$  грамм ( $p < 0,05$ ). Анализ роста новорожденных по группам показал, что средний рост новорожденных в основной группе составил  $48,5 \pm 1,22$  см и  $51,9 \pm 0,43$  см ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе.

Данный факт обусловлен тем, что течение беременности у каждой 10 - ой женщины основной группы сопровождалось СЗРП.

Также было проанализировано состояние новорожденных по шкале Апгар в конце 1-ой и в 5-ой минуты. Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты у новорожденных основной группы в среднем составил  $7,19 \pm 0,29$  баллов и в контрольной группы -  $8,73 \pm 0,09$  баллов ( $p < 0,01$ ). В конце 5 минуты средний бал по Апгар в основной и в контрольной группе составили  $8,71 \pm 0,27$  и  $9,03 \pm 0,06$  баллов соответственно ( $p < 0,05$ ).



Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что у женщин с репродуктивными потерями при наличии тромбофилий и нарушений обмена фолатов течение беременности осложнялось в каждом 3 случае угрозой ее прерывание, в каждом 10-ом случае СЗРП, в каждом 2 случае патологией околоплодной среды. Это многоводие, маловодие, отек плаценты, отек пуповины и преждевременное созревание плаценты. Нарушения плодово-плацентарного кровотока выявлены при доплерометрическом исследовании в 42 %.

Это также сопровождалось неблагоприятным психоэмоциональным состоянием у этих женщин, а именно увеличением уровня тревожности и боязни за исход настоящей беременности на фоне имевшихся в анамнезе репродуктивных потерь.

Изучение течения родов показало, что общая продолжительность родов в исследуемых группах не имела существенной разницы и не превышала физиологических пределов.

Такие осложнения, как несвоевременное излитие околоплодных вод, неудовлетворительный прогресс родов, обструктивные роды также были сопоставимы по группам и наблюдались с примерно одинаковой частотой.

При анализе оперативных вмешательств нами было установлено, что в основной группе частота акушерских манипуляций было в 3,5 раза больше в сравнении с контрольной группой. Оперативное родоразрешение вагинальным (вакуум-экстракция) путем и абдоминальным путем превалировали у пациенток основной группы. Однако стоит отметить более высокую частоту оперативного родоразрешения, что обусловлено в основном проведением планового кесарева сечения по сумме относительных показаний, первым из которых явился неблагоприятный акушерский анамнез в виде повторяющихся перинатальных потерь.

При этом проведенные исследования позволили сделать вывод, что процесс родов не имеет существенных различий от контрольной. Частота

выявляемости осложнений в родах была не высока, а также сопоставима в основной группе и группе контроля.

### **3.5. Гистологическое строение последа женщин при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов.**

Как указывалась выше первичное макроскопическое исследование последа проведено в родильном отделении ГУ «ТНИИ АГ и ПТ» дальнейшие патоморфологические исследования плаценты проводились в патологоанатомическом отделении ГУ «Национальный медицинский центр республики Таджикистан Шифобахш» и в отделении патоморфологии ФГБНУ НИИ АГиР имени Д.О. Отта.

Органометрическому исследованию подверглись 90 последов, из них 60 последов родильниц с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов и остальные 30 - родильниц контрольной группы.

В гистоморфометрическое исследование были включены 30 плацент пациенток основной группы. Из них 27 плацент женщин доношенного срока, 3 плаценты - преждевременных родов.

Анализ включал в себя органометрическое исследование (масса, объем, выраженность сосудистой сети, наличие или отсутствие включений) и микроскопическое исследование плаценты с определением степени зрелости ворсин, пороков развития плаценты, степени выраженности инволютивно-дистрофических изменений, компенсаторных реакций, наличия воспалительной инфильтрации.

Результаты органометрических исследований последов (таблица 3.12) показали достоверную разницу в массе плаценты у родильниц с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов, что составило  $665,5 \pm 26,9$  гр по сравнению с массой плаценты от родильниц контрольной группы

605,9±20,7 гр (p<0,05). Обращает на себя внимание тот факт, что толщина плаценты у женщин с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов также была достоверно больше (p<0,05) по сравнению с данными контрольной группы. Статистически значимые изменения (p<0,05) выявлены в объеме плаценты, определенный по вытесненной воде в мерном цилиндре, в основной и в контрольной группах составили 623,2±23.6 куб.см. и 585,4±11.4 куб.см. соответственно. Это наблюдение связано на наш взгляд с полнокроем и венозно-тромботическими процессами в плаценте.

**Таблица 3.12. - Сравнительный анализ органомерических показателей плацент у рожениц основной и контрольной группы**

<b>Показатели</b>	<b>Основная группа (n=60)</b>	<b>Контрольная группа (n=30)</b>	<b>p</b>
Масса последа, г	665,5±26,19	605,9±20,7	<0,05
Большой диаметр, см	22,7±2,16	20,8±2,16	>0,05
Малый диаметр, см	21,2±2,19	19,2±1,26	>0,05
Толщина плаценты, мм	38,4±3,52	32,1±2,20	<0,05
Объем, куб.см	623,2±23,6	585,4±11,4	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Длина пуповины у женщин основной группы в среднем составила 54 ± 2,6 см. в контрольной – 58 ± 3,3.

В 22 (73,3%) случаях пуповина прикреплялась центрально, в 5 (16,7%) наблюдениях парацентрально и 3 (10%) случаях имело место краевое прикрепление пуповины. В двух случаях были выявлены ложные узлы, которые составили 6,6 %. В одном случае пуповина была отечная, полнокроевая.

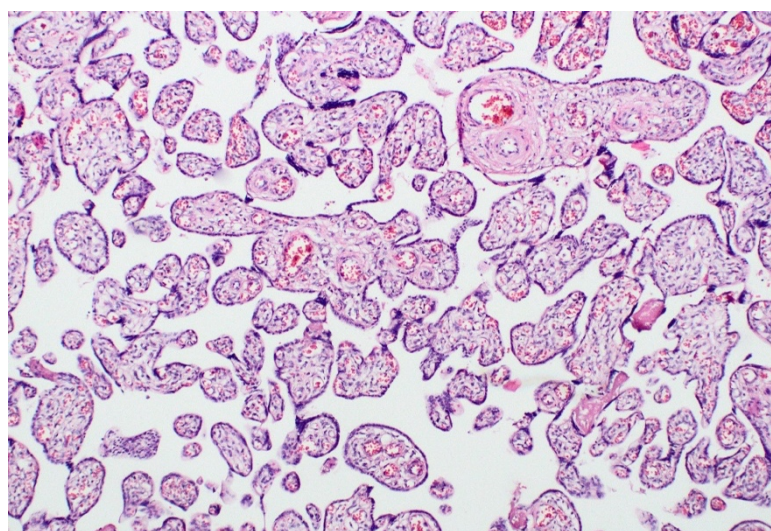
Данные макроскопического исследования плаценты подтвердили изменения, обнаруживаемые далее при гистологических исследованиях.

Гистологические исследования плацент показали, что в 9 (30%) наблюдениях выявлено доминирование терминальных ворсин либо диагностированы варианты его относительной гипоплазии в 5 (16,7%) случаях.

**Таблица 3.13. – Показатели зрелости ворсинчатого хориона у женщин с тромбофилиями и дефицитом фолатов (n = 30)**

<b>Зрелость ворсинчатого хориона</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
Соответствует сроку гестации	14	46,7
Диссоциированное созревание	15	50,0
Патологическая незрелость	1	3,3

Как показано в таблице 3.13, у родильниц с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов строение плаценты соответствовало гестационному сроку в 14 (46,7%) случаев из 30, что свидетельствует о нормальных гестационных процессах (рисунок 3.8).

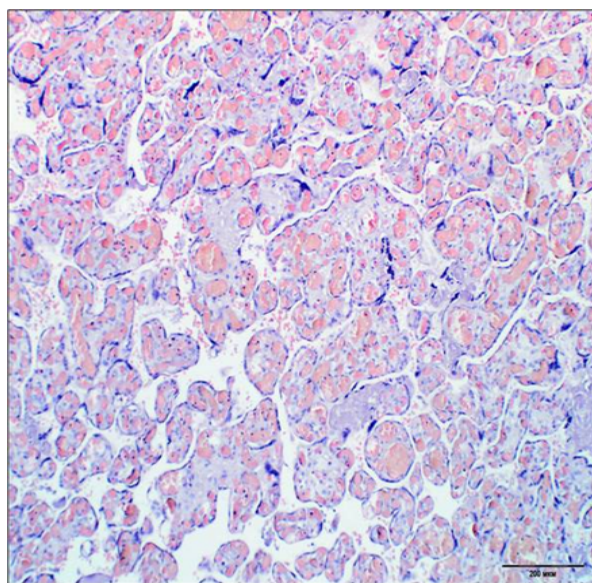


***Рисунок 3.8. - Нормопластический тип строения плаценты на доношенном сроке беременности***

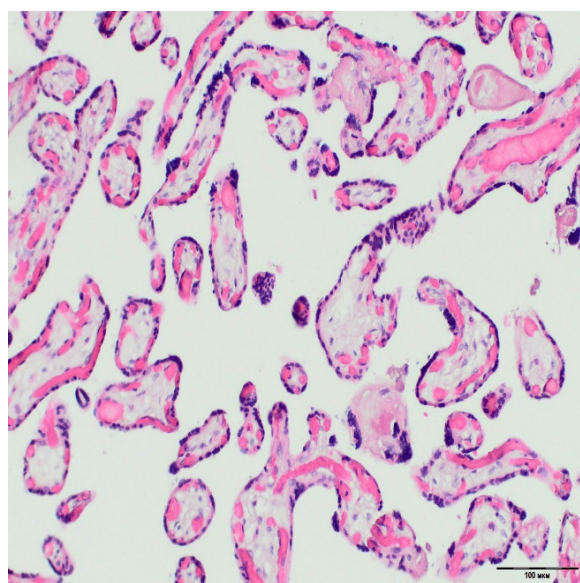
По результатам гистоморфометрического анализа хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) имела место у 16 (53,3%) женщин с

наличием тромбофилий нарушений обмена фолатов. Наиболее часто определялась диссоциированная форма ХПН - 15 наблюдений, которая проявлялась промежуточно-терминальным типом развития вилллёзного дерева с персистенцией промежуточных зрелых ворсин хориона, незрелостью и уменьшением числа ворсин терминального типа (рисунок 3.9а). В одном случае было выявлено преобладание ворсин промежуточного типа с выраженными циркуляторными нарушениями, что характерно для гипопластической формы хронической плацентарной недостаточности (рисунок 3.9б).

Из диагностированных форм ХПН 12 (40%) соответствовали компенсированной стадии и 4 (13,3%) субкомпенсированной стадии, 3 из которых от преждевременных родов. ХПН с признаками декомпенсации в исследуемых плацентах не была обнаружена, что вероятно показывает эффективность проведенных лечебных мероприятий.



а



б

**Рисунок 3.9. – Формы хронической плацентарной недостаточности при тромбофилии в сочетании с недостаточностью фолатного цикла**

- а) диссоциированная форма ХПН с преобладанием промежуточных зрелых ворсин хориона;  
б) гипопластическая форма ХПН с выраженными циркуляторными нарушениями.

При анализе состояния кровенаполнения сосудистого русла изученных плацент в 12 (40%) случаев были обнаружены выраженные циркуляторные нарушения. При этом наблюдалось неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов относительного малокровия и полнокровия. Умеренное кровенаполнение имело место в 7 (23,3%) случаях. Относительное и умеренное малокровие наблюдалось в 3 (10,0%) и 2 (6,6%) случаях соответственно (таблица 3.14).

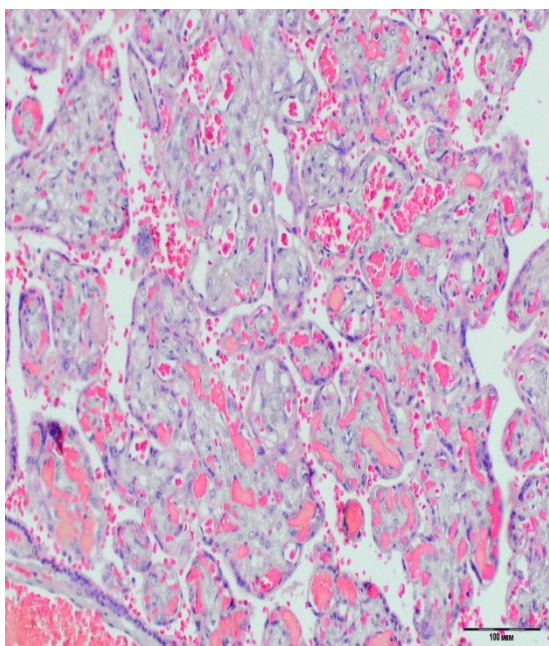
**Таблица 3.14. – Частота гистологических изменений структурных компонентов плаценты при тромбофилиях в сочетании с нарушением обмена фолатов (n=30)**

<b>Гистологические характеристики</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>
<b>Расстройства кровообращения</b>		
Межворсинчатые тромбы	14	46,6%
Острые инфаркты	-	-
Хронические инфаркты	1	3,3%
Кровоизлияния в базальную пластинку	2	6,7%
<b>Степень циркуляторных нарушений:</b>		
Выраженный	12	40,0%
Умеренное кровенаполнение	7	23,3%
Относительное малокровие	3	10,0%
Умеренное малокровие	2	6,6%
<b>Стадия плацентарной недостаточности:</b>		
Компенсации	12	40,0%
Субкомпенсации	4	13,3%
Декомпенсации	-	-
<b>Воспалительные изменения:</b>		
экссудативный характер воспаления	2	6,7%

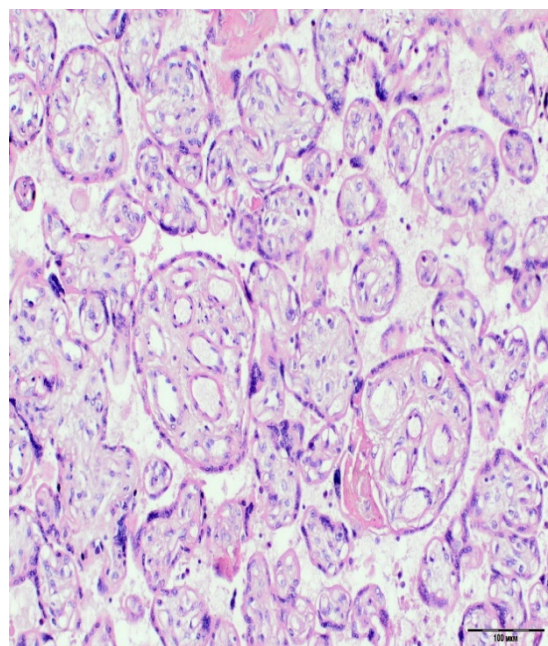
Крупноочаговые кровоизлияния в базальную пластинку отмечены в двух случаях. В одном случае был отмечен ишемический инфаркт, который при микроскопическом исследовании имел следующую картину: ворсины

хориона в состоянии ишемии, хориальный синцитий дистрофически изменен и частично десквамирован, межворсинчатое пространство сужено, выпадают нити фибрина, присутствуют мелкие очаги выпадения солей кальция и вторичная мелкоочаговая экссудативная инфильтрация.

Циркуляторные нарушения в последе характеризовались спазмом и облитерацией стволых артерий, кровенаполнением сосудистого русла различной степени, гипертонической гиперваскуляризацией капилляров терминальных ворсин, относительным малокровием интервиллезного пространства. (рис. 3.10а и 3.10б).



а



б

**Рисунок 3.10. - Циркуляторные нарушения сосудистого русла при тромбофилии в сочетании с нарушением фолатного обмена.**

*а) Хроническая плацентарная недостаточность с преобладанием промежуточных незрелых ворсин хориона с полнокровием сосудистого русла; б) Хроническая плацентарная недостаточность с преобладанием промежуточных незрелых ворсин хориона с относительным малокровием сосудистого русла.*

Компенсаторно - приспособительные реакции в плацентах характеризовались увеличением синцитиальных узлов, пролиферацией синцитиотрофобласта, эктазией сосудов и полнокровием венозного русла

стволовых ворсин, сужением межворсинчатого пространства, гиперплазией и полнокровием терминальных ворсин.

При гистологической оценке воспалительных процессов в последах установлено, что в 2 (6,7%) случаях были выявлены воспалительные изменения и носили экссудативный характер. Экссудативный воспалительный процесс проявился париетальным хориодецидуитом (1 случай) и субхориальным интервиллузитом в сочетании с плацентарным хориоамнионитом (1 случай).

Таким образом, гистологическое исследование плацент показало, что у женщин с тромбофилией и нарушений обмена фолатов отмечается более высокая частота хронической плацентарной недостаточности по типу диссоциированного созревания, инволютивно-дистрофических, циркуляторных нарушений различной степени выраженности и высокой степенью тромбообразования.

Анализ состояния кровенаполнения сосудистого русла изученных плацент почти в половине случаев обнаружил выраженные циркуляторные нарушения, а также неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов относительного малокровия и полнокровия.

При этом высока способность плаценты к проявлению компенсаторных реакций в виде увеличения синцитиальных узлов, пролиферации синцитиотрофобласта, эктазией сосудов и полнокровием венозного русла стволых ворсин, сужением межворсинчатого пространства, гиперплазией и полнокровием терминальных ворсин.

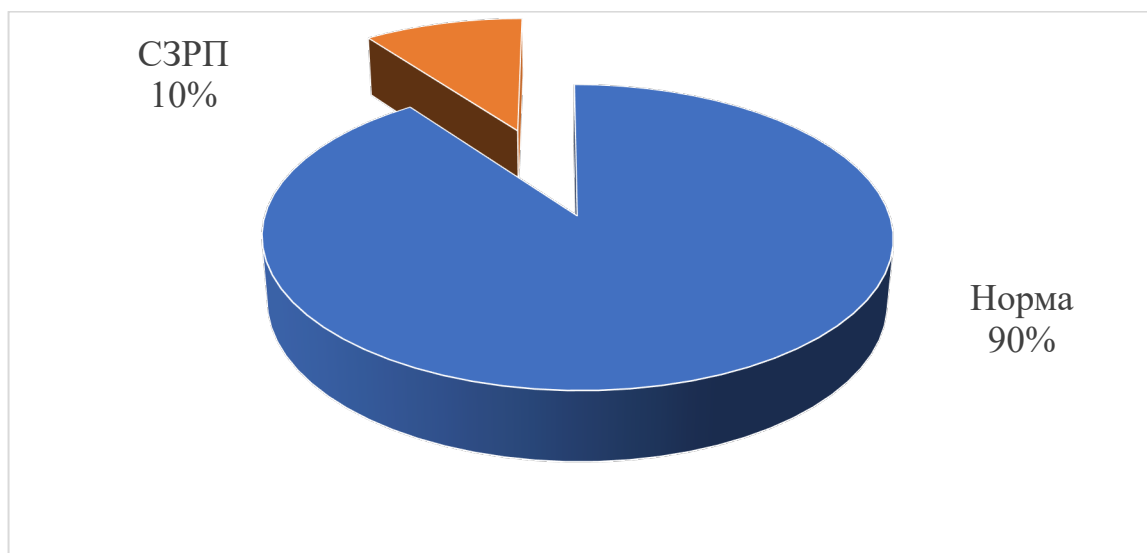
Данные гистологических исследований согласуются с акушерскими исходами в группе после проведения лечебных мероприятий. Выраженные компенсаторные изменения в плацентах на фоне применяемых схем лечения позволили снизить неблагоприятные исходы беременности и родов, избежать таких осложнений, как замершая беременность, самопроизвольные



прерывания беременности и другие неблагоприятные репродуктивные исходы в сравнении с анамнезом самих же этих пациенток.

### **3.6. Особенности фетометрических и доплерометрических показателей у женщин с репродуктивными потерями при тромбофилиях и нарушениях фолатного обмена**

Исследование основных фетометрических показателей у пациенток с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов выявило, что в 10,0% случаев имеет место СЗРП (рис. 3.11). В остальных случаях средние показатели параметров плода в динамике не имели каких-либо особенностей относительно контрольной группы.



***Рисунок 3.11. - Частота СЗРП по данным УЗИ у пациенток с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов***

Как показал сравнительный анализ фетометрических данных в процессе ультразвукового наблюдения за состояниями плодов женщин обеих групп,

существенных различий в сроки гестации от 20 до 32 недель не выявлено (табл. 3.15).

Однако, в сроки от 32 недель и до конца сроков ультразвукового наблюдения, отмечена достоверная разница в среднем объеме диаметра животов плодов. Этот показатель характерен при ассиметричной форме отставания плода. Это и определило частоту СЗРП как в период антенатального наблюдения, так и имело свое подтверждение после родоразрешения (6 случаев).

Ультразвуковая плацентография в обеих исследуемых группах выявила сходства степени зрелости относительно срока гестации, показателей толщины плаценты. При этом эхоструктура плаценты имела более неоднородный характер у беременных основной группы. Данное состояние может косвенно указывать на очаги инфарктов и повышенного кровенаполнения.

Локализация плаценты в подавляющем большинстве не имела существенных патологических изменений. В одном случае в основной группе выявлено центральное предлежание плаценты, сохранившееся до срока родоразрешения, в другом случае - низкое прикрепление плаценты. Однако выявлена миграция плаценты при последующих исследованиях.

Гипертонус миометрия и укорочение шейки матки, свидетельствующий о наличии угрозы прерывания беременности, визуализировался в большей или меньшей степени при проведении второго скрининга, а также при проведении повторных ультразвуковых исследований по показаниям.

Изучение доплерометрических особенностей кровотока в звеньях маточно-плодово-плацентарного кровотока позволило выявить определенную динамику изменений, особенно в случаях, когда после проведенной терапии повторно исследовались КСК в изучаемых сосудах комплекса.

**Таблица 3.15. - Показатели фетометрии при физиологической беременности и при беременности на фоне тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов (M±m)**

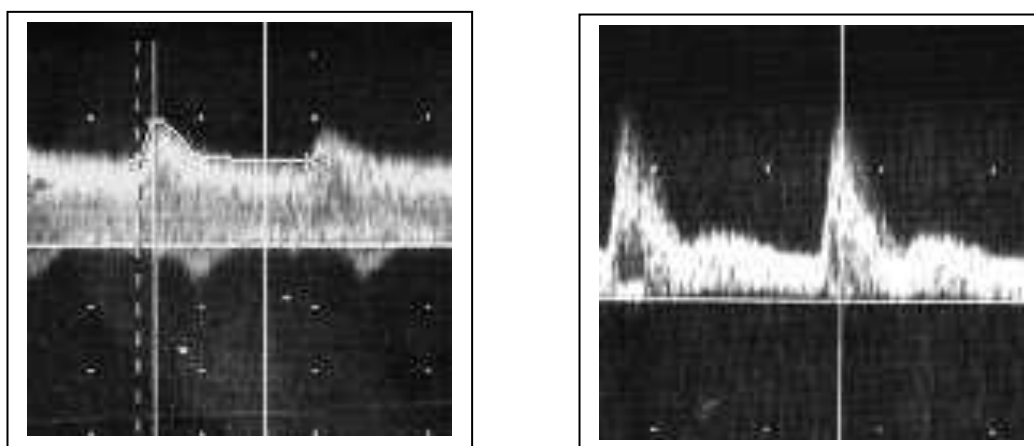
Срок беременности (недели)	Контрольная группа (n=30)			Основная группа (n = 60)		
	БПР	ДЖ	ДБ	БПР	ДЖ	ДБ
<b>20 - 25</b>	52,34±4,59	55,24±4,71	34,98±3,41	52,22±4,62	55,81±4,33	35,95±3,67
<b>26 - 31</b>	73,43±5,63	79,21±5,59	50,01±4,57	70,54±5,46	75,21±5,51	47,50±3,92
<b>32-36</b>	88,97±5,67	98,11±2,65	68,44±4,51	84,12±5,41	92,8±2,81*	65,08±4,86
<b>37 и выше</b>	91,32±6,55	108,15±2,57	73,25±5,67	90,17±6,32	101,8±2,54*	71,01±5,79

Примечание: \*p<0,05 - при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Показатели кровотока в маточных артериях и артерии пуповины у беременных с физиологическим течением беременности претерпевали определенные изменения, обусловленные физиологическими гестационными процессами.

Такая же динамика изменений, характеризующая снижение сосудистой резистентности, необходимой для благоприятного течения гестационного процесса, обнаружена и у пациенток с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов. Но при этом, данные изменения были менее выражены и определяли тем самым более резистентную скорость кровотока и повышенные относительно контрольных цифр индексы сосудистого сопротивления.

Так, детальный анализ результатов показал, что в основной группе нарушения маточного кровотока наблюдались у 25 пациенток (42%). Исследование кровотока в маточных артериях показало, что в контрольной группе в сроках от 20 до 37 недель беременности наблюдалось постепенное уменьшение величины СДО, ПИ, и ИР, обусловленное главным образом увеличением диастолического компонента. (рис.3.12а. и 3.12б.).



*а*

*б*

**Рисунок 3.12. - Показатели кровотока в маточной артерии в 32 недели беременности:**

*а) при физиологической беременности;*

*б) при беременности на фоне тромбофилии и нарушения обмена фолатов*

**Таблица 3.16. - Показатели доплерометрии маточного кровотока при физиологической беременности и при беременности на фоне тромбофилии и нарушении обмена фолатов (M±m)**

Срок беременности (недели)	Контрольная группа (n=30)			Основная группа (n = 60)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
<b>20 - 25</b>	1,91±0,01	0,62±0,02	0,47±0,01	2,29±0,39*	0,73±0,02*	0,53±0,03*
<b>26 - 31</b>	1,87±0,04	0,61±0,03	0,46±0,01	2,12±0,21	0,69±0,01*	0,49±0,05
<b>32-36</b>	1,73±0,02	0,61±0,02	0,47±0,01	1,99±0,22	0,71±0,01*	0,50±0,03
<b>37 и выше</b>	1,68±0,03	0,59±0,05	0,41±0,03	1,79±0,15	0,66±0,04	0,47±0,03

Примечание: \*p<0,05 - при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Сравнительный анализ индексов кровотока в маточных артериях не показал достоверной разницы между правой и левой из них.

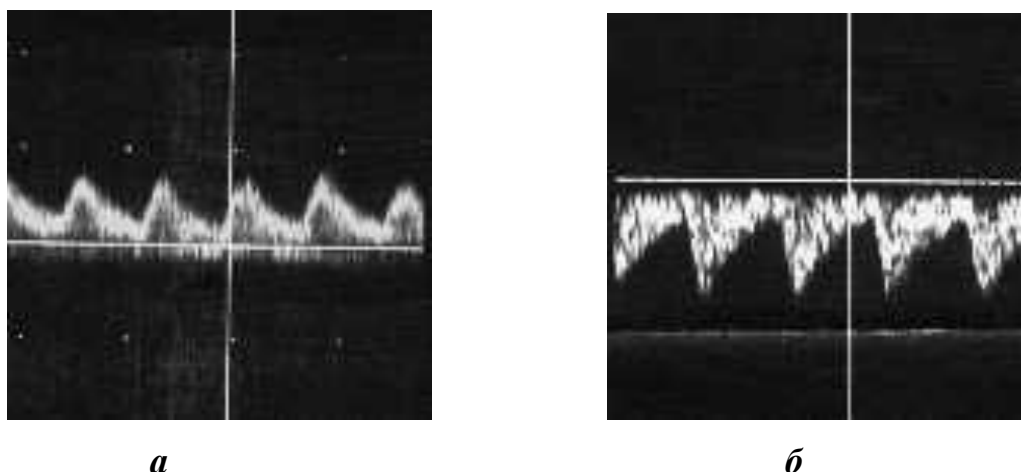
Как указано выше, при беременности на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов тенденция к снижению индексов сосудистого сопротивления прослеживалась, но показатели исследуемых индексов все же превышали аналогичные цифры при физиологической беременности во все сроки исследования ( $p < 0,05$ ). Особенно выражена была эта тенденция в начальные сроки исследования, то есть начиная с 20 недель. Дальнейшая более положительная динамика изменений происходила, на наш взгляд, на фоне проводимой коррекции, включающей в себя антиагреганты, донаторы оксида азота.

Так, показатели СДО, ПИ и ИР в 20 – 24 недели беременности при физиологическом ее течении составили в среднем 1,92, 0,62 и 0,47 соответственно. В эти же сроки гестации при наличии тромбофилии и нарушениях обмена фолатов эти индексы были следующие: СДО – 2,29, ПИ – 0,73 и ИР – 0,53 (таблица 3.16).

Таким образом, при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов имеет место уменьшение скорости кровотока в маточных артериях.

Изменения кровотока в правой и левой маточных артериях не имеют достоверных различий и не зависят от локализации плаценты, очага гипертонуса миометрия.

Исследование СДО, ПИ и ИР показателей кровотока в артерии пуповины выявило следующую динамику. Нормальный физиологический гестационный процесс характеризуется тем, что все показатели КСК снижаются по мере увеличения срока беременности. Данная динамика представлена в таблице 3.17. Так, показатели СДО с  $3,4 \pm 0,37$  в 20 – 24 недели беременности уменьшались до  $2,2 \pm 0,28$  в конце 37 недель и выше ( $p < 0,001$ ). Другие показатели такие как ПИ и ИР также уменьшаются с ростом беременности, показывая также физиологические изменения (рис. 3.13).



**Рисунок 3.13. Показатели кровотока в артерии пуповины в 32 недели беременности:**

*а) при физиологической беременности; б) при беременности на фоне тромбофилии и нарушения обмена фолатов.*

При наличии тромбофилии и нарушений обмена фолатов доплерометрические исследования показателей скоростей кровотока в артерии пуповины также имели тенденцию к динамическому снижению, также демонстрируя гестационные закономерные процессы.

Однако показатели, выявленные при исследовании, отличались от таковых в группе контроля. Показатели КСК претерпевают не столь последовательные изменения в зависимости от срока беременности, как это наблюдалось в группе женщин с физиологическим течением беременности.

Так, в начальных сроках доплерометрических исследований (в 20 – 24 недели беременности) отмечены более высокие уголнезависимые показатели.

Средние значения при этом в эти гестационные сроки составили  $3,4 \pm 0,15$ . Далее значения КСК уменьшались по мере роста срока беременности, как и при физиологическом течении беременности, но все же оставались достаточно высокими и не достигали контрольных значений.

В сроки беременности 26-31 неделя беременности показатели СДО в контрольной и основной группе составили соответственно  $3,0 \pm 0,10$  и  $3,2 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ), показатели ПИ -  $1,15 \pm 0,08$  и  $0,95 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), показатели ИР –  $0,72 \pm 0,04$ , и  $0,65 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.17. - Показатели доплерометрии в артерии пуповины при физиологической беременности и при беременности на фоне тромбофилии и нарушении обмена фолатов (M±m)**

Срок беременности (недели)	Контрольная группа (n=30)			Основная группа (n = 60)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
<b>20 - 25</b>	3,4±0,371	1,13±0,07	0,71±0,02	3,5±0,152	1,03±0,028*	0,65±0,018*
<b>26 - 31</b>	3,0±0,814	1,15±0,08	0,72±0,04	3,2±0,105	0,95±0,029*	0,65±0,001*
<b>32-36</b>	2,51±0,335	1,14±0,02	0,71±0,03	2,97±0,059*	0,97±0,027*	0,64±0,016*
<b>37 и выше</b>	2,2±0,284	1,08±0,05	0,70±0,02	2,46±0,066	0,93±0,023*	0,63±0,011*

Примечание: \*p<0,05 - при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)



Также в динамике наблюдения данная тенденция прослеживалась и в сроки гестации 32-36 недель. При этом имелись следующие средние значения изучаемых показателей. При физиологическом течении беременности: СДО –  $2.51 \pm 0.34$ , ПИ –  $1.08 \pm 0.05$ , ИР –  $0.70 \pm 0.02$ , при нарушениях фолатного обмена и тромбофилиях: СДО –  $2.97 \pm 0.06$ , ПИ –  $0.97 \pm 0.03$ , ИР –  $0.64 \pm 0.12$ .

В доношенном сроке беременности отмечается та же динамика с показателями соответственно физиологическим в контрольной группе и несколько повышенными индексами в основной группе: СДО –  $2.2 \pm 0.28$ , ПИ –  $1.08 \pm 0.05$ , ИР –  $0.70 \pm 0.02$  и СДО –  $2.46 \pm 0.67$ , ПИ –  $0.93 \pm 0.02$  и ИР –  $0.63 \pm 0.01$ .

Таким образом, гемодинамика в бассейне маточно-плацентарного кровотока, направленная на адекватное обеспечение развития плода, была физиологической в группе контроля. Показатели, выявленные при данном исследовании, подтверждают и вполне согласуются с большинством результатов других исследователей. Критически отличной динамики данных изменений при гестации на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов нами выявлено не было. Однако, в определенные сроки показатели достоверно превышали аналогичные группы контроля. Так, в результате исследований показателей маточного кровотока в основной группе выявлено, что значения сосудистой резистентности превышают аналогичные показатели физиологической беременности и характеризуются менее выраженными нормативными изменениями. Более того, установлено, что выявлялись повышенные относительно нормативных значений показатели СДО и других уголнезависимых показателей пуповинного кровотока. ( $p < 0.01$ ). Но к концу срока гестации динамика снижения кривых скоростей кровотока по аналогии с показателями маточных артерий имеется, но все же не достигаются контрольных ( $p < 0,05$ ).

О значимости и выраженности выявленных изменений свидетельствует факт развития СЗРП в данной группе обследованных беременных с

тромбофилиями и нарушением обмена фолатов, подтверждая связь инструментальных и клинических данных.

## **ГЛАВА IV. Результаты профилактических и лечебных мероприятий во время беременности при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов**

### **4.1. Применение патогенетических схем лечения при различных видах сочетания тромбофилий и нарушений обмена фолатов**

Общеизвестно, что беременность представляет собой состояние хронической гиперкоагуляции с активацией внутрисосудистого свертывания. Во время беременности фибринолитическая активность крови снижена. Но при мутации генов системы гемостаза значительно увеличивается гиперкоагуляция и риск тромбообразования при этом.

Для клинической реализации тромбофилии пусковым механизмом является беременность, и можно считать тромбофилию постоянно персистирующим фактором у пациенток с генетической тромбофилией.

Всем беременным с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов проведена оценка состояния плода и определен вид нарушений генетики фолатов и тромбофилии. В связи с полученными данными в каждом конкретном случае назначалась индивидуальная коррекция, направленная на улучшение состояния плода, реологии крови, профилактики тромбозов и гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном звене.

В основу терапии легли выявленные особенности нарушений фолатного обмена, тромбофилий, изменений уровня Д - димера, уровни тромбоцитов, АЧТВ, фибриногена, их сочетания, комбинации и особенности проявлений.

Выявленные особенности легли в основу подбора корректирующей терапии.

Также немаловажное значение имела психоэмоциональная и медикаментозная поддержка во время беременности и лечение при наличии соматических заболеваний.

Таким образом, ведение гестации в данной группе осуществлялось с учетом характера выявленных изменений в виде гемостазиологических нарушений, ультразвуковых и доплерометрических показателей.

Для коррекции нарушений системы гемостаза использовали следующие препараты: защищенную ацетилсалициловую кислоту, низкомолекулярный гепарин и активную форму фолиевой кислоты.

В качестве базисной антиагрегантной терапии была назначена ацетилсалициловая кислота. Антитромботический эффект которого основан на ингибирование активности ферментов циклооксигеназ ЦОГ-1, ЦОГ-2 вследствие чего блокируется синтез тромбксана А2 в тромбоцитах и уменьшается агрегация, адгезия тромбоцитов.

Терапия начиналась как можно раньше, с момента выявления состояния при беременности до полных 37 недель гестации.

Подбор дозы препарата зависел от выявленных мутаций в генах системы гемостаза и степени их выраженности. Так, 32 беременные (53,3%), которые имели мутацию генов рецепторов тромбоцита (ITGA2, ITGB3) получили ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг в сутки. Остальные 28 (46,7%) пациенток получили - в дозировке 100 мг/сутки.

К основной терапии назначался низкомолекулярный гепарин курсами по 10 дней в зависимости от выраженности изменений системы гемостаза. В работе использовали эноксипарин натрия в суточной дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно.

Терапия НМГ проведена 30 (50%) беременным, из них 22 (73,3%) пациентки получили эноксипарин натрия при дозировке ацетилсалициловой кислоты 150 мг, а 8 (26,7%) остальных пациенток при дозе 100 мг.

Всем беременным основной группы в качестве терапии была назначена активная форма фолиевой кислоты – метафолин в дозировке 400 мкг/сутки в

непрерывном режиме при беременности, начиная с момента включения в исследование и установки диагноза до родов.

Так как это готовый метаболит фолиевой кислоты и не требует дополнительного метаболического преобразования для активации и функционирования в организме, то для восполнения этого нутриента во время беременности подобранная нами доза являлась оптимальной.

Так, пациенты основной группы были подразделены на две подгруппы:

- основная подгруппа А (30 пациенток) – получили в качестве терапии ацетилсалициловую кислоту в дозах 100 мг и 150 мг, метафолин в дозе 400 мкг;
- основная подгруппа В (30 пациенток) – получили ацетилсалициловую кислоту в дозах 100 мг и 150 мг + эноксипарин натрия 40 мг, метафолин 400 мкг.

На фоне проведенной патогенетической терапии (таблица 4.1) наблюдалась нормализация уровня протеинов свертывающей системы крови: уменьшения концентрации фибриногена с 4,03 до 3,75 г/л ( $p > 0,05$ ); отмечено удлинение АЧТВ с 31,30 с до 34,00 ( $p < 0,05$ ).

В ходе комплексной терапии наблюдалось устранение гиперагрегационного синдрома: увеличение общего количество тромбоцитов с  $207,23 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $228,93 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

Также наблюдалось снижение активности Д - димера от 529,82 до 439,72 нг/мл. В целом снижение Д - димера до нормальных значений наблюдалась у 26 беременных из 28.

Несмотря на проводимую терапию в 2 наблюдениях уровень Д димера был выше референсных показателей. На наш взгляд это связано с тем, что антикоагулянтная активность НМГ опосредуется антитромбином III и при дефиците этого белка свертывающей системы крови антитромбиновая активность НМГ снижается.

**Таблица 4.1. - Результаты исследования системы гемостаза у пациенток основной группы до и после патогенетической терапии (n=60)**

Параметры	До терапии	После терапии	p
Концентрация Фибриногена, г/л	4,03±0,61	3,75 ± 0,39	>0,05
АЧТВ, с	31,30±2,39	34,00 ±1,96	<0,05
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	207,23±18,34	228,93±12,13	<0,05
Д – димер, нг/мл	529,82±68,3	439,72±55,4	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после терапии (по Т-критерию Вилкоксона)

При контрольной доплерометрии на фоне лечебных мероприятий улучшение показателей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины зарегистрировано в 67% случаев, улучшение параметров гемодинамики в маточно-плацентарном звене наблюдалось у беременных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов (табл. 4.2).

Анализ исхода родов у женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов на фоне терапии (табл 4.3) показал, что в 96,6 % (58 случаев) беременность завершилась деторождением живым здоровым новорожденным. Средний срок родоразрешения составил 38,18±0,69 недель, отражая тем самым подавляющее преобладающее количества срочных родов.

Процент срочных родов в группе беременных с репродуктивными потерями на фоне тромбофилий и нарушений фолатного обмена после проведенных лечебных мероприятий возрос в 5,8 раз (в анамнезе 15,2%, нынешнее наблюдение – 88,4%). Самопроизвольные роды произошли у 42 пациенток (70%), путем кесарева сечения родоразрешены 16 (26,6%) пациенток. В одном (1,7%) наблюдении имело место многоплодная беременность -двойня.

**Таблица 4.2. - Показатели доплерометрии в артерии пуповины до и после коррекции при беременности на фоне тромбофилии и нарушении обмена фолатов (M±m)**

Срок беременности (недели)	До лечения (n = 25)			После лечения (n=25)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
<b>20 - 25</b>	3,9±0,352	1,13±0,028	0,88±0,02	3,64±0,371	1,03±0,07	0,71±0,02*
<b>26 - 31</b>	3,5±0,305	1,17±0,029	0,89±0,01	3,22±0,814	1,15±0,08	0,77±0,04*
<b>32-36</b>	3,01±0,277	1,09±0,027	0,78±0,016	2,71±0,335	1,19±0,02*	0,78±0,03
<b>37 и выше</b>	2,78±0,106	0,99±0,023	0,69±0,011	2,56±0,284	1,11±0,05*	0,09±0,02*

Примечание: \*p<0,05 - при сравнении с таковыми показателями до лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Количество преждевременных родов снизилось более чем в 2,6 раза (13% в анамнезе и 5% при настоящем наблюдении). Из общего количества прослеженных родов преждевременных было 3 (5%) в сроках 31, 32 и 36 недель. Беременность закончилась запоздалыми родами в 2 (3,3%) случаях.

В основной группе имелись репродуктивные потери, которые составили 3,3%. Они были представлены в виде самопроизвольного позднего выкидыша в сроках 18 и 21 недель беременности.

Необходимо отметить, что оба эти случая произошли у тех пациенток, терапия которых начата поздно (с момента выявления и установления диагноза) и при наличии следующих комбинаций мутаций – гомозиготной мутации генов ITGA2, PAI-1, гетерозиготной мутации гена FGB в сочетании с гетерозиготной мутацией MTHFR677C> T и MTRR66 A>G.

Сравнительный анализ данных, полученных при изучении репродуктивного анамнеза и настоящих акушерских исходов данной категории убедительно показал многократное улучшение результатов исходов беременностей и родов при применении рекомендованных схем лечения и ведения. Так, частота самопроизвольных выкидышей, которая в анамнезе имела место в 23,4%, в настоящем исследовании снизилась до 3,3% (2 случая), то есть в 7 раз.

Замершая беременность, лидирующая ранее в структуре потерь беременности (32%) после терапии не выявлена ни в одном случае. Также не наблюдалось случаев антенатальной гибели плода.

Гипертензивные нарушения наблюдались в 5% - 3 случая, причем у двух (3,3%) пациенток течение беременности осложнилось умеренной гестационной гипертензией, а у одной (1,7%) тяжелой преэклампсией.

Другие акушерские осложнения в виде отслойки хориона, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты не встречались в течении всего периода гестации и родов в данной категории пациенток.

Также не наблюдалось тромботических осложнений при беременности, в родах и в послеродовом периоде.

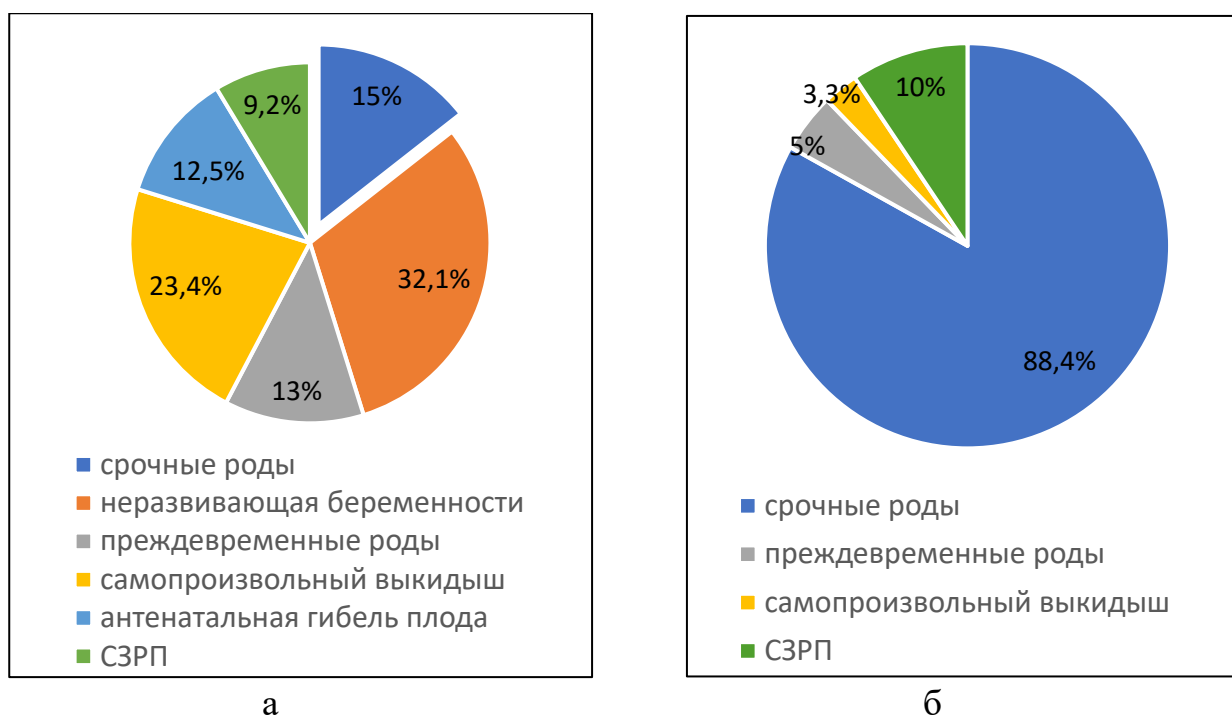
**Таблица 4.3. - Репродуктивные исходы до и после терапии у пациенток основной группы (n=60)**

<b>Исход беременностей</b>	<b>В анамнезе (без терапии)</b>	<b>После терапии</b>	<b>p</b>
Количество беременностей по группе	184 (100%)	60 (100%)	
Срочные роды	28 (15,2%)	53 (88,3%)	<0,001
Преждевременные роды	24 (13,0%)	3 (5,0%)	>0,05
Запоздалые роды	-	2 (3,3%)	
Самопроизвольный выкидыш	43 (23,4%)	2 (3,3%)	<0,001
Замершая беременность	59 (32,1%)	-	
Аntenатальная гибель плода	23 (12,5%)	-	
Синдром задержки развития плода	17 (9,2%)	6 (10,0%)	>0,05
Гипертензивные нарушения	7 (3,8%)	3 (5,0%)	>0,05
Гестационная гипертензия	-	2 (3,3%)	
Преэклампсия	7 (3,8%)	1 (1,7%)	>0,05
ПОНРП	4 (2,2%)	-	
Процент неблагоприятных исходов беременности от общего их количества	84,8%	8,3%	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию МакНемара)

В целом удельный вес неблагоприятных исходов беременности от общего их количества снизился статистически значимо - в 10 раз ( $p < 0,001$ ), что наглядно отражается на рисунке 4.1.





**Рисунок 4.1. - Репродуктивные исходы до и после терапии у пациенток основной группы**

*а) репродуктивные исходы в анамнезе; б) репродуктивные исходы на фоне терапии*

Нами также было оценено состояние новорожденных по группам. Как показано в таблице 4.4 масса новорожденных в группе женщин с тромбофилией и дефицитом фолатов, которые получали базисную терапию, и масса новорожденных в контрольной группе соизмеримы и в среднем составляла  $3265,9 \pm 146,84$  грамм и  $3343,7 \pm 62,5$  грамм соответственно ( $p_1 > 0,05$ ). Масса новорожденных в группе женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов, которые дополнительно к базисной терапии получали еще эноксипарин натрия в среднем составил  $2930 \pm 134,33$  грамм, что достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ( $p_2 < 0,01$ ).

Средний рост новорожденных по группам составил  $49,35 \pm 1,74$  см в основной подгруппе А,  $47,7 \pm 1,74$  см в основной подгруппе В и  $51,9 \pm 0,43$  см в группе контроля ( $p_1 > 0,05$  и  $p_2 < 0,05$ ).

В основной подгруппе имелась тенденция к более низким ростовым показателям, что, по-видимому, обусловлено тем, что течение беременности у женщин данной подгруппы сопровождалось СЗРП.

**Таблица 4.4. - Росто-весовые показатели, состояние новорожденных по шкале Апгар и пребывание в стационаре (в сутках)**

Показатели	Основная группа		Контрольная группа (n=30)	p
	Подгруппа А (n= 30)	Подгруппа В (n = 30)		
Средний вес новорожденных детей, г	3265,9±146,84	2930±134,33 p <sub>1</sub> <0,05	3343,7±62,5 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01	<0,01
Средний рост новорожденных, см	49,35±1,74	47,7±1,74 p <sub>1</sub> >0,05	51,9±2,43 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05	<0,05
Оценка по Апгар	8,19±0,29	7,18±0,28 p <sub>1</sub> <0,01	8,73±0,19 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Конец 1 минуты	8,71±0,27	8,56±0,27	9,03±0,06	>0,05
Конец 5 минуты	4,67±0,67	3,96±0,45 p <sub>1</sub> <0,05	2,66±0,09 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Пребывание в родильном доме, сутки				

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по n-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с таковыми показателями в подгруппе А, p<sub>2</sub> – при сравнении с таковыми показателями в подгруппе В (по U-критерию Манна-Уитни)

Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты у новорожденных подгруппы А в среднем составила 8,19±0,29 баллов, подгруппы В – 7,18±0,28 баллов (p<sub>1</sub><0,01) и в контрольной группе - 8,73±0,09 баллов (p<sub>1</sub><0,05 и p<sub>2</sub><0,001). В конце 5 минуты средний бал по Апгар в подгруппе А, В и в контрольной группе составили 8,71±0,27, 8,56±0,27 и 9,03±0,06 баллов соответственно (p>0,05).

Оценка по шкале Апгар ниже 6 баллов отмечена в одном случае в основной подгруппе В при индуцированных преждевременных родах в 31 неделю гестации, которые произошли на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, маловодия и СЗРП.

В интенсивной терапии нуждалось 2 (3,3%) новорожденных от родильниц основной группы. Несмотря на проведенные мероприятия у

каждого десятого новорожденного (6 случаев) был диагностирован синдром задержки развития плода. Перинатальных потерь не наблюдалось.

При анализе среднего пребывания родильниц и новорожденных в стационаре было установлено, что в подгруппе А среднее пребывание ( $4,67 \pm 0,67$  суток) было больше чем в подгруппе В ( $3,96 \pm 0,45$  суток) ( $p_1 < 0,05$ ), это обусловлено, тем что частота кесарева сечения в подгруппе А в 1,5 раза больше чем в подгруппе В и продолжительность койка дней у этих пациенток составляло от 5 до 7 суток.

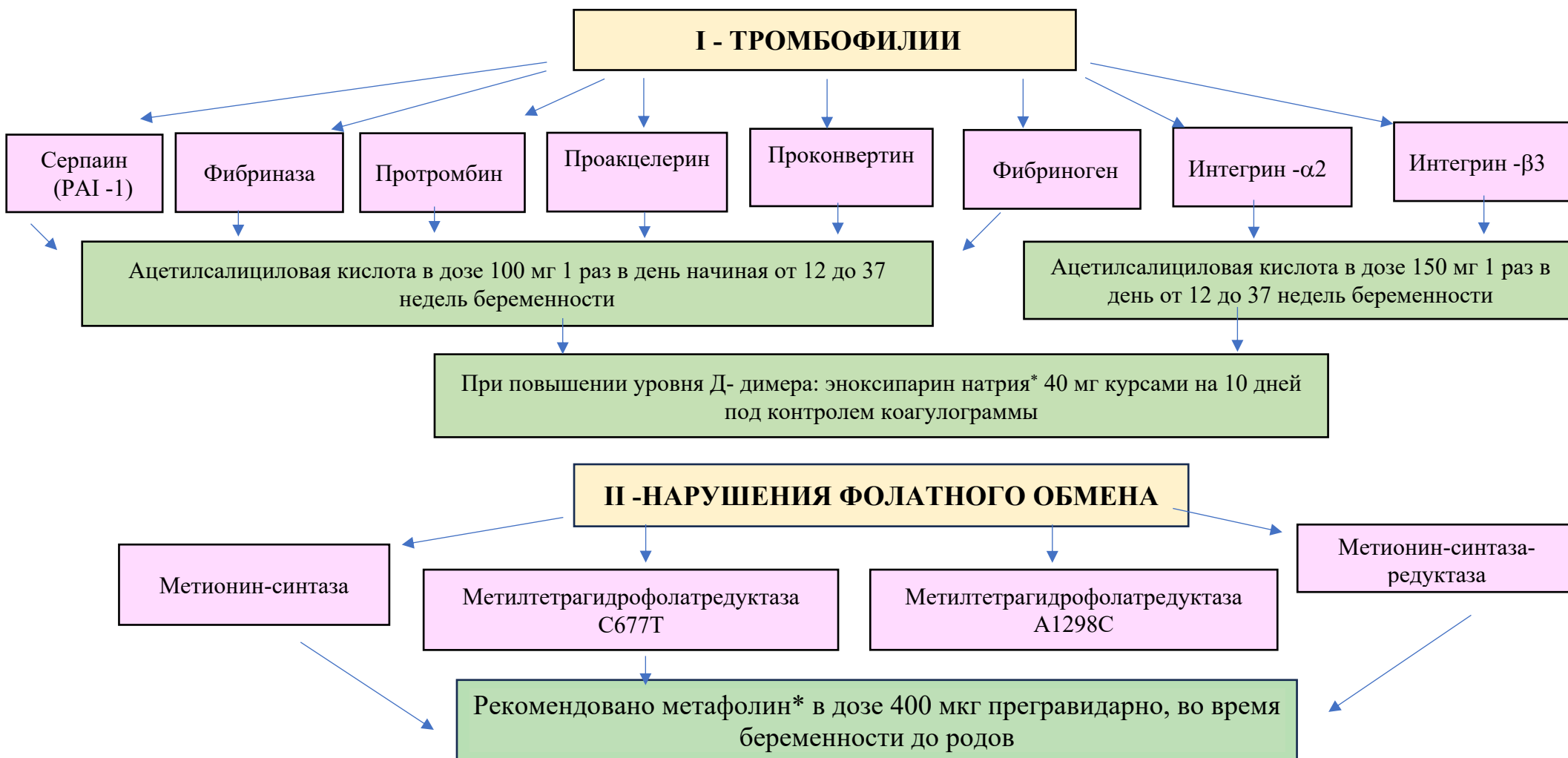
В контрольной группе среднее пребывание новорожденных составило  $2,66 \pm 0,09$  дня ( $p < 0,001$ ).

Выбранная комбинация препаратов и их дозировка позволила корректировать изменения в системе гемостаза, нормализовать гемодинамические показатели в маточно – плодово-плацентарной системе и в целом улучшить течение гестационного периода.

Комплексная обоснованная патогенетическая терапия была эффективна и позволила снизить процент самопроизвольных выкидышей в 7 раз, преждевременных родов в 2,6 раза, профилактировать развитие акушерских и тромботических осложнений и тем самым избежать случаев замершей беременности и антенатальной гибели плода. В целом, в результате терапии удалось снизить процент неблагоприятных исходов беременности от общего их количества в 10 раз в сравнении с исходами в анамнезе. Данные вмешательства позволили повысить процент срочных родов более чем в 90% случаев.

Таким образом, предложенные схемы лечения являются эффективными и доступными к применению на различных уровнях оказания услуг в сфере родовспоможения.

## 4.2. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ НА ФОНЕ ТРОМБОФИЛИЙ И НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА



\*Примечание: референсные значения Д- димера во время беременности:

I триместр - < 286 нг/мл; II триместр - < 457 нг/мл; III триместр- < 644 нг/мл.

Метафолин - активная форма фолиевой кислоты с высокой биодоступностью

## ГЛАВА V

### Обсуждение полученных результатов исследования

Репродуктивные потери были и по сей день остаются важнейшей проблемой в современном акушерстве. В мире ежегодно происходит 23 миллиона выкидышей, что приводит к 44 потерям беременности каждую минуту [102, 137, 179].

При этом, масштаб и значимость проблемы часто переходит из области медицинской в область социальных – экономических проблем.

Несмотря на то, что в Таджикистане наблюдается стабильный прирост населения, все же статистические данные по стране указывают на высокий уровень потерь беременности. За 2021 год по данным официальной статистики МЗ СЗНРТ на каждые 1000 живорожденных зарегистрировано в среднем 53 потери беременности [72]. При этом надо понимать, что количество незарегистрированных выкидышей гораздо больше.

В связи с этим, мероприятия, направленные на создание возможности качественной реализации репродуктивного потенциала, улучшение демографических показателей, поддержка естественного прироста населения за счет улучшения качества услуг, увеличения объема ресурсов на охрану здоровья матерей и детей легли в основу Национальной стратегии здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 г.

В последние годы многочисленные исследования в мире показали, что изменился спектр причин невынашивания, при этом частота его продолжает оставаться стабильной [142]. При этом М. С. Magnus с соавторами в проспективном исследовании установили, что после первого спонтанного прерывания беременности среди нерожавших женщин риск повторной потери беременности увеличивается примерно на 11%, а после двух и более самопроизвольных потерь – доходит до 40% [153]. Все женщины, обследование и лечение которых проводилось в ходе данной работы, относились именно к этой категории – имели 2 и более репродуктивные потери в анамнезе.

Отдельной большой группой на сегодняшний день выделены факторы, обуславливающие потери беременности на фоне имеющихся либо возникающих нарушений свертывающей системы крови в результате генетически детерминированных тромбофилий, приводящих к осложнениям и потере беременности на любом ее этапе, в том числе и на ранних сроках [41, 51, 181].

Но малоизученными являются вопросы сочетанного воздействия врожденных тромбофилий и фолатного обмена с приобретенными гемостазиологическими изменениями.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы повторных репродуктивных потерь на фоне тромбофилии и нарушений фолатного обмена и указывает на актуальность всестороннего изучения течения гестационного процесса и применения всех необходимых мер для профилактики потерь беременности.

Цель и задачи настоящих исследований направлены на изучение репродуктивного, соматического и психоэмоционального статуса женщин с повторными потерями беременности на фоне тромбофилии и дефицита фолатов, выявление особенностей течения беременности и родов у женщин с тромбофилией в сочетании с дефицитом фолатов, а также разработка профилактических мероприятий направленных на предупреждение повторных потерь беременности на фоне тромбофилий в сочетании с дефицитом фолатов.

В основе диссертационной работы лежит проспективный анализ течения беременности и родов у 90 женщин с 5 недель гестации и до 2 / 7 суток послеродового/послеоперационного периода за период 2019 по 2022 годы.

Из всего общего количества обследованных ровно две трети пациенток (60) имели репродуктивные потери в анамнезе с лабораторно подтвержденным генезом потерь беременности - тромбофилии в сочетании с нарушением обмена фолатов. Эта категория составила основную группу. Остальные 30 женщин без потерь беременности в анамнезе (практически здоровые)

составили контрольную группу и наблюдались наряду со стандартным антенатальным наблюдением по месту жительства, также на базе консультативной поликлиники ГУ ТНИИ АГиП в качестве пациенток группы контроля.

Проведенный анализ не выявил существенных различий по возрасту, уровню образования и места жительства. Данный факт подтверждает заключения и других авторов относительно того, что генетически детерминированные изменения в цикле фолатного обмена и звеньях тромбофилических показателей не зависят от возраста, места проживания и характера деятельности [50, 176].

Анализ соматического статуса выявил, что большая половина беременных с репродуктивными потерями в анамнезе страдала анемией - 60%. Данный факт, на наш взгляд, обусловлен частыми беременностями в анамнезе, наличием частых прерываний беременности и связанными с этим определенными кровопотерями; а также несоблюдением интергенетического перерыва. Фолиевая кислота при нарушении ее обмена также играет важную роль в генезе анемии [23, 121].

Анализ акушерского анамнеза у женщин с потерями беременности на фоне имеющегося дефицита фолатов и тромбофилий показал, что лишь 15,2% завершилась срочными родами (28 случаев из 184!). Этот факт во многом и определил направление работы – улучшить перинатальные исходы, воздействуя на первопричину неудачных исходов в анамнезе. Структура остальных 156 неблагоприятных исходов беременностей представлена следующими нозологиями с убывающей частотой: замершая беременность – 32,1%, самопроизвольные выкидыши 23% репродуктивных потерь, антенатальная гибель плодов – 12,5%, преждевременная отслойка плаценты и тяжелая преэклампсия- соответственно 2,2% и 3,8%.

Выше приведенные данные согласуются с работами Croles F и соавторов, которые провели систематический обзор 36 исследований за 2017 год и показали, что существует связь между наследственными тромбофилиями

и потерями беременности, а также подтвердили повышенный риск развития акушерских осложнений (в 5-6 раз выше у беременных с тромбофилией) [148].

Следовательно, целесообразно определение генетики фолатов и тромбофилии, всем женщинам, имеющим репродуктивные потери. Также исследование, проведенное Ashraf в 2019 году, выявило важность проведения тестирования на генетику тромбофилии у пациентов с гиперкоагуляционным состоянием [119]. M. G. Gojnic и соавторы рекомендуют, рассматривать и проверять тромбофилии, если при доплерометрической сонографии отмечается плохая васкуляризация плаценты в начале беременности [106]. Также О. Н. Харкевич предлагает проведение предварительного скрининга тромбофилий на этапе планирования беременности [83].

Однако, несмотря на многочисленные исследования о роли тромбофилий в развитии осложнений беременности имеются также современные рекомендации, которые не только не поддерживают проведение скрининга, а также выступают против него [104, 142, 177]. Авторы считают, что проведение данного скрининга не целесообразно в связи с большими экономическими затратами.

Ценная информация была получена у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе при изучении семейно-наследственного анамнеза относительно сосудисто-тромботических и акушерских осложнений у ближайших родственников первой линии родства (отец, мать, братья, сестры). Анализ показал, что сосудисто - тромботические осложнения у прямых родственников женщин основной группы имели повышенную склонность к тромбообразованию и связанному с этим высокому проценту заболеваемости и смертности у прямых родственников. Это дает возможность предположить, что данное состояние также может объяснить высокий процент замершей беременности и других потерь у женщин основной группы, связанных с тромботическим генезом акушерских осложнений.

Аналогичная настороженность относительно семейного анамнеза показана в ряде исследований. Так, в одном из исследований показано, что из



313 беременных женщин с генетически подтвержденной тромбофилией у 42,2% был отягощен семейный-акушерский анамнез, а у 30,1% - отягощен семейный сосудисто-тромботический анамнез [169].

В ходе работы с когортой пациенток с репродуктивными потерями был определен их психоэмоциональный статус. Изучение проведено путем анкетирования с использованием “Клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний” [38]. Состояние тревоги было диагностировано в 86,7%, а также у подавляющего большинства женщин наблюдалась эмоциональная неустойчивость, сильное беспокойство; они были ориентированы на состояние неудачи во время вынашивания беременности. Результаты исследований, представленные в работе, позволяют сделать вывод о состоянии дизадаптации психоэмоционального состояния женщин, в анамнезе которых имелись репродуктивные потери и необходимости коррекции.

Пациенткам с потерями беременности в анамнезе провели молекулярный анализ генетически обусловленных форм тромбофилий (8 генов) и генетический полиморфизм фолатного цикла (4 гена).

Наиболее частым являлась мутация генов системы фибринолиза PAI-1 у 66,6% женщин, гомозиготная форма в 13,3% случаях, в остальных – гетерозиготная. При данной мутации повышается функциональная активность белка эндотелиального ингибитора плазминогена первого типа, что повышает риск тромбозов и акушерских осложнений на фоне и без того сниженной фибринолитической активности крови во время беременности.

У каждой второй пациентки (53,3%) встречались нарушения гена ITGA2C807T коллагенового рецептора тромбоцитов, мутация тромбоцитарного рецептора к фибриногену ITGB3 была обнаружена в 20% случаях. Изменения свойств данных рецепторов приводит к увеличению агрегации и адгезии тромбоцитов, нарушению микроциркуляции, и, следовательно, является причиной фетоплацентарной недостаточности и повышению риска потери плода в ранних сроках, что и было выявлено в

анамнезе у данных пациенток (замершая беременность, самопроизвольный ранний выкидыш).

Мутации в гене FGB G455A кодирующем бета субъединицу фибриногена имели место у 40% женщин. Мутация гена фибриногена вызывает повышение уровня фибриногена в крови и увеличивает вероятность привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, дисстресса плода.

Мутацию проконвертина F7 G10976A имели 38,3% пациенток. Изменения в гене F7 в большинстве случаев имеют защитный эффект относительно риска развития тромбоза. Основной физиологической ролью данного гена (F7) является активация X фактора свёртывания крови. Снижение активности F7 способствует уменьшению тромбообразования.

Гетерозиготная мутация фибриностабилизирующего фактора (XIII) выявлена у 25% беременных, а гомозиготная в 1,6% случаев. Мутация Val34Leu фактора XIII приводит к структурному изменению фибринового сгустка, что может быть причиной отсроченных кровотечений.

Лейденская мутация и мутация протромбина встречались реже. Так, мутация F5 в гомозиготной форме выявлена лишь в 1 (1,7%) случае, гетерозиготной – в 2 (3,3%) наблюдениях. Гетерозиготная мутация F2 была выявлена в 1 (1,7 %) случае. При этом Лейденская мутация встречалась в изолированной форме, а мутация протромбина была в комбинации с мутациями генов системы фибринолиза и рецепторов тромбоцитов.

У обследованных женщин наряду с высокой частотой мутации генов системы гемостаза выявлено их сочетание с носительством мутаций генов фолатного цикла.

Как видно из результатов генотипирования, носительство мутации в генах метилтетрагидрофолатредуктаза по генетическому маркеру 677 C>T и 1298 A>C встречались в одинаковом количестве у обследованных пациенток и составили 56,6% случаев для каждого генетического маркера, причем

наблюдалось превалирование гетерозиготных изменений в обоих случаях ( C/T-26 (43,3%) и A/C- 28 (46,6%) соответственно).

У каждой второй пациентки была обнаружена мутация 2756 A > G гена MTR кодирующего фермент метионин - синтазу, при этом гетерозиготная форма A/G встречалась в 41,7% случаях, а гомозиготная форма G/G составила 8,3% случаев.

Мутация гена метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) по генетическому маркеру 66 A> G было у 72% пациенток, из них гетерозиготная форма (A/G) составила половину (50%) случаев. Следует отметить, что наличие мутации гена MTRR ассоциируется с усилением гоомоцистеинемии, спровоцированной полиморфизмом MTHFR C677T, которая приводит к потерям беременности.

Полученные результаты подтверждаются проведенными ранее исследованиями в данном направлении. Так, в исследовании, проведенном H.G. Donmez и соавторами было обнаружено, что женщины с отягощённым акушерским анамнезом имели полиморфизмы MTHFR в комбинации с генотипом PAI 4G/4G [114].

Также I. Joksic и соавторы пришли к выводу, что комбинированное присутствие вариантов гена XIII V34L и PAI-1 4G приводит к значительному увеличению риска репродуктивных потерь, тогда как изолированное присутствие вышеперечисленных генов не представляет фактора риска [107]. При анализе встречаемости отдельных мутаций в исследуемой группе обнаружено преобладание комбинированного полиморфизма по сравнению с изолированным, как в системе гемостаза, так и фолатного цикла.

В наших исследованиях мультигенная форма тромбофилии и фолатного обмена, то есть сочетание от двух и более дефектов было у 81,6% и 80% женщин соответственно. Мутации одновременно 5 генов факторов свертывания было в 5% случаях. Полиморфизм всех четырёх генов фолатного цикла и генов системы гемостаза имели 10% и 15% беременных женщин, а трех генов -30% и 23,3% пациенток соответственно. У 40% женщин наблюдалась мутация по двум генетическим маркерам фолатного цикла и у

38,3% пациенток по генетическим маркерам тромбофилии. Изолированные мутации фолатного обмена и генов системы гемостаза были в 20 % и 18,4% случаев соответственно.

Таким образом, как видно из результатов исследования большая часть беременных с репродуктивными потерями являлись носителями мутированных генов системы гемостаза: PAI -1 (66,6%), ITGA2 (53,3%), FGB (40%), F7(38,3%) F13A1(26,6%) F5 (5%), F2 (1,7%). Также в нашем исследовании наиболее часто встречались мутации MTRR (70%), MTHFR (56,6%). Выявлена высокая распространенность гетерозиготных замен генов тромбофилии и фолатного цикла при потерях беременности, а также обнаружено преобладание комбинированного полиморфизма по сравнению с одиночным.

Помимо постоянных констант, связанных с врожденными дефектами системы гемостаза, возможно влияние и меняющихся показателей свертывания крови. Как отмечалось выше, показатели свертывания крови играют одну из ведущих ролей в процессе роста и развития беременности. Выявлено увеличение концентрации фибриногена, снижение общего количества тромбоцитов, укорочение АЧТВ. Анализ полученных результатов показывает, что у беременных женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов наблюдается ранний гиперкоагуляционный синдром, проявляющийся укорочением АЧТВ, увеличением количества фибриногена в плазме крови и относительным снижением количества тромбоцитов, что свидетельствует о нарушениях системы гемостаза и повышении тромбо- и фибринообразования.

Повышение Д-димера выше референсных значений во время текущей беременности наблюдалось у 46,6% пациенток. Значительное повышение активности Д - димера наблюдалось во втором триместре беременности, указывая на интенсивность процессов тромбообразования. При этом выявлена следующая закономерность: повышение уровня Д димера наблюдается при сочетанном наследовании генов интегрин  $\alpha 2$  и PAI -1, PAI -1 и FGB, PAI,

F13A1 и ITGB3-b3. При других видах мутаций и их комбинации показатели Д димера были в пределах нормы.

Выявленные особенности в последующем легли в основу подбора необходимой корректирующей терапии.

Исследование ультразвуковых показателей выявило, что патология околоплодной среды встречается в 6 раз чаще в основной группе, чем в контрольной и проявлялось маловодием в 13,3% случаях и многоводием в 6,6% случаях. Фетометрические показатели указывали на то, что СЗРП развился у пациенток с тромбофилией и нарушением обмена фолатов в 10%, в остальных 90% случаев средние показатели параметров плода не имели достоверных различий относительно контрольной группы.

Нарушения кровотока при доплерометрическом исследовании в системе «мать – плацента – плод» выявлялись с достаточно большой частотой - 42%. Исследования кровотока в звеньях маточно-плодово-плацентарного кровотока выявило следующие особенности. Показатели кровотока в маточных артериях и артерии пуповины у беременных как с физиологическим течением беременности, так и на фоне тромбофилии и нарушением обмена фолатов претерпевали определенные изменения, в основном обусловленные физиологическими гестационными процессами. Но при этом, анализ результатов показал, что в основной группе нарушения маточного кровотока наблюдались у четверти пациенток (42%).

Если рассматривать особенности доплерометрии в различных звеньях системы маточно-плацентарного кровообращения, выявлены следующие тенденции. При беременности на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов все показатели КСК в маточных артериях имели тенденцию к снижению, как и при физиологической беременности, но показатели исследуемых индексов все же превышали аналогичные во все сроки исследования ( $p < 0,05$ ). Кроме того, на фоне постепенного снижения углозависимых индексов не выявлено различий в показателях правой и левой маточных артерий.

В артерии пуповины при наличии тромбофилии и нарушений обмена фолатов доплерометрические исследования показателей скоростей кровотока отличались от таковых группы контроля и не претерпевали столь же последовательные изменения в зависимости от срока беременности, как это наблюдалось в группе женщин с физиологическим течением беременности.

Обращает на себя внимание наличие повышенных уголнезависимых показателей – СДО, ПИ, ИР. Патологическое повышение этих индексов происходит за счет повышения диастолического кровотока, что свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления. Данный факт на наш взгляд обусловлен процессом тромбообразования, венозного застоя в плацентарном звене. Выявлена динамика ранних повышений индексов сосудистого сопротивления и также данные изменения связаны с наличием тромбофилий и фолатных нарушений как первопричины плацентарной недостаточности. Приведенные данные убедительно подтверждены и гистологическими исследованиями плацент.

Анализируя причины возникновения гемодинамических нарушений, выявляемых при доплерометрических исследованиях, возможно предполагать несколько факторов, действующих комплексно. Этот феномен описан и другими авторами, что вполне согласовывается с нашими результатами. Так, к нарушению кровообращения приводит повышенное тромбообразование в зоне плацентации в результате тромбофилий, нарушений фолатного обмена и связанного с этим повреждением эндотелия сосудов, что приводит к активации факторов свертывающей системы, в то время, как деятельность антисвертывающей системы ухудшается. Это, в свою очередь, способствует в дальнейшем развитию плацентарной недостаточности и осложненному течению беременности [51, 54, 97, 141, 172].

Исследование плаценты проводилось непосредственно после родов в ТНИИ АГиП, в патологоанатомическом отделении ГУ «Национальный медицинский центр республики Таджикистан Шифобахш» и в отделении патоморфологии ФГБНУ НИИ АГиР имени Д.О. Отта.

Результаты исследований показали достоверную разницу в массе и объеме плацент у родильниц с тромбофилией и нарушением обмена фолатов, по сравнению с массой и объемом плацент у родильниц контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Данные факты обусловлены прежде всего венозным полнокровием, развитием большого количества коллатералей, наличием тромбов и очагов инфарктов. В целом у родильниц с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов строение плаценты соответствовало гестационному сроку лишь в половине случаев (46,7%).

По данным гистологических исследований хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) имела место в 53,3%. Наиболее часто определялась диссоциированная форма ХПН, которая проявлялась промежуточно-терминальным типом развития виллезного дерева с персистенцией промежуточных зрелых ворсин хориона, незрелостью и уменьшением числа ворсин терминального типа.

Таким образом гистологическое исследование плацент показало, что у женщин с тромбофилией и нарушениями обмена фолатов отмечается высокая частота хронической плацентарной недостаточности по типу диссоциированного созревания, инволютивно - дистрофических и циркуляторных нарушений различной степени выраженности.

Некоторые авторы считают, что аномалия плацентации, в частности, нарушение ремоделирования спиральных артерий и нарушение кровотока в них, является особенностью различных осложнений беременности, таких как выкидыш, мертворождение, преждевременные роды, синдрома задержки внутриутробного развития плода, преэклампсия [54, 130, 159].

В связи с этим гистологическое исследование плаценты дает широкий спектр конкретной информации о характере, причине и сроках повреждения как плода, так и матери в случаях плохих акушерских исходов.

Данные гистологических исследований согласуются с акушерскими исходами в группе после проведения лечебных мероприятий. Применяемые схемы лечения позволили снизить неблагоприятные исходы беременности и

родов, избежать таких осложнений, как замершая беременность, самопроизвольные прерывания беременности и другие в сравнении с анамнезом самих же этих пациенток.

На основании полученных клинико-лабораторных, анамнестических, инструментальных данных обследования в каждом случае назначалась индивидуальная коррекция, направленная на улучшение состояния плода, реологии крови, профилактики тромбозов и гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном звене. Также проводилась психоэмоциональная и медикаментозная поддержка при наличии показаний.

В качестве базисной антиагрегантной терапии была назначена ацетилсалициловая кислота. Терапия начата с началом эмбрионального периода, что соответствует первой фазе инвазии трофобласта до полных 37 недель гестации. Подбор дозы препарата зависел от выявленных мутаций в генах системы гемостаза и степени их выраженности.

Ученные доказали, что ацетилсалициловая кислота (аспирин) ингибирует циклооксигеназу с последующим нарушением образования тромбоксана и простаглицлина. Простаглицлин синтезируется эндотелием сосудов, способствует вазодилатации и нарушает агрегацию тромбоцитов. При использовании аспирина преобладают вазодилатирующий и антиагрегантный эффекты [82].

В Кохрейновском обзоре 2023 года дополнительно сообщалось, что прием низких доз аспирина снижает риска преждевременных родов на 9% (47 исследований,  $n=35\ 212$ ; ОР 0,91, 95% ДИ 0,87–0,95), перинатальной смертности на 14% (52 исследования,  $n=35\ 391$ ; ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95), незначительное снижение рождения детей с ЗРП (50 исследований,  $n=35\ 761$ ; ОР 0,84, 95% ДИ 0,76–0,92) и беременностей с тяжелыми неблагоприятными исходами (13 исследований,  $n=17\ 382$ ; ОР 0,90, 95% ДИ 0,85–0,96) [161].

Дополнительно к основной терапии мы назначили низкомолекулярный гепарин курсами по 10 дней в зависимости от выраженности изменений системы гемостаза.



Всем беременным основной группы в качестве заместительной терапии была назначена активная форма фолиевой кислоты – метафолин в дозировке 400 мкг/сутки в непрерывном режиме до родов. Метафолин - биологически активная форма фолиевой кислоты и эффективна при полиформизме фермента МТНFR.

Ряд проведенных исследований показал, что у женщин с полиморфизмом гена МТНFR метафолин значительно повышает уровень фолатов в эритроцитах и в большой степени влияет на уровень гомоцистеина в плазме крови чем фолиевая кислота [120, 135, 146]. При дефектах генов ферментов фолатного цикла избыточное назначение синтетической фолиевой кислоты может еще больше нарушить равновесие, так как она блокирует рецепторы, с которыми взаимодействуют эндогенные активные фолаты и несмотря на достаточный или даже избыточный прием фолиевой кислоты еще больше усугубляется функциональный дефицит фолатов. При этом снижется активность ферментов, регулирующих обмен гомоцистеина и уровень последнего увеличивается в крови, что косвенным. путем приводит к повреждению эндотелия сосудов и запуску процессов тромбообразования.

Лечебные эффекты, которыми обладают вышеперечисленные препараты, легли в основу терапии.

На фоне проведенного патогенетического лечения наблюдалась нормализация уровня протеинов свертывающей системы крови: уменьшения концентрации фибриногена с 4,03 до 3,75 г/л ( $p > 0,05$ ); отмечено удлинение АЧТВ с 31,30 с до 34,00 ( $p < 0,05$ ).

В ходе комплексной терапии наблюдалось устранение гиперагрегационного синдрома: увеличение общего количества тромбоцитов с  $207,23 \cdot 10^9/л$  до  $228,93 \cdot 10^9/л$  ( $p < 0,05$ ).

Также наблюдалось снижение активности Д - димера от 529,82 до 439,72 нг/мл. В целом снижение Д - димера до нормальных значений наблюдалась у 26 беременных из 28. Несмотря на проводимую терапию в 2 наблюдениях уровень Д димера был выше референсных показателей. На наш взгляд это

связано с тем, что антикоагулянтная активность НМГ опосредуется антитромбином III и при дефиците этого белка свертывающей системы крови антитромбиновая активность НМГ снижается.

При контрольной доплерометрии на фоне лечебных мероприятий улучшение показателей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины зарегистрировано в 67 % случаев, улучшение параметров гемодинамики в маточно-плацентарном звене наблюдалось у беременных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов.

Прослежены исходы родов в обеих группах, основная из которых получила патогенетическую терапию на фоне тромбофилии и нарушений фолатного обмена. Так, количество родов в основной группе составило 96,7% случаев (против 15% в анамнезе этих же женщин) и 100% в группе сравнения. Беременность закончилась самопроизвольным поздним выкидышем в 3,3% наблюдений в основной группе.

Наши исследования показали, что наличие тромбофилий и нарушений фолатного обмена не влияют существенно на течение родового процесса, тогда как значительно влияют на сам процесс гестации и состояние внутриутробного плода. По причине неудовлетворительного состояния плода, наличия неблагоприятных перинатальных исходов в анамнезе и других сопутствующих причин, процент кесарева сечения в группе оказался достаточно высоким – 26%. Связанных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов послеродовых кровотечений не выявлено.

При оценке массы новорожденных в группе женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов были выявлены более низкие росто-весовые показатели новорожденных и их оценки по шкале Апгар, нежели в контрольной группе. Перинатальных потерь не наблюдалось.

Предложенные схемы терапии позволили улучшить гемостазиологические показатели и в целом улучшить течение гестационного периода.

Таким образом, проведенный поиск истинных причин репродуктивных потерь в целевой группе, комплексное обследование, наблюдение и обоснованная терапия позволили снизить репродуктивные потери до 20 недель с 55,5% до 3,3%; преждевременные роды с 13% до 5 %; полностью избежать замершей беременности, предотвратить антенатальную гибель плода, а также профилактировать развитие акушерских и тромботических осложнений.

В целом, в результате терапии удалось снизить процент неблагоприятных исходов беременности от общего их количества в 10 раз в сравнении с исходами в анамнезе. Данные вмешательства позволили повысить процент срочных родов более чем в 90% случаев.

### **Выводы**

1. Женщины с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов имеют высокую частоту репродуктивных потерь (до 85%). При этом, у их родственников первой линии наблюдается высокий уровень отягощенного семейного сосудисто – тромботического и акушерского анамнеза (35% и 18,3% соответственно), а у самих пациенток - дизадаптация психоэмоционального равновесия с превалированием тревожного типа реагирования (87 %).
2. Беременность при тромбофилиях и нарушении обмена фолатов осложняется угрозой прерывания в 30%, патологией околоплодной среды - в 55%, нарушением кровотока в маточно-плодово-плацентарном комплексе - в 42%, уменьшением роста - весовых показателей новорожденных – в 10%. Течение и продолжительность родов через естественные родовые пути при тромбофилиях и фолатных нарушениях не имеют отличительных особенностей. Высокая частота кесарева сечения (26%) связана преимущественно с суммой относительных показаний, среди которых –

неудовлетворительное внутриутробное состояние плода и неблагоприятные перинатальные исходы в анамнезе.

3. Мультигенная форма тромбофилии и генов фолатного цикла у пациенток с репродуктивными потерями составляет 81,6% и 80% соответственно. Наиболее значимыми генами системы гемостаза являются мутации серпаина (PAI-1) -66,6%, интегрин  $\alpha 2$  (ITGA2) - 53,3%, фибриногена (FGB) - 40%, проконвертина (F7) - 38,3%. Из генов фолатного цикла наблюдаются нарушения метионин – синтаза-редуктазы (MTRR) - 72%, метилтетрогидрофолатредуктазы (MTHFR) - 56,6% и метионин -синтазы (MTR) – 50%.
4. Наличие тромбофилий и нарушений обмена фолатов сопряжено с высокой частотой изменений в гистологических исследованиях плацент: диссоциированное созревание выявлено в 53,3 %, инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения в виде неравномерного кровенаполнения микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов малокровия, полнокровия и тромбозов – 73,3%.
5. Применение разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных с тромбофилией в сочетании с нарушением обмена фолатов позволяет снизить количество самопроизвольных выкидышей в 7, преждевременных родов в 2,6 раза, а также избежать случаев замершей беременности и антенатальной гибели плода, что доказывает его эффективность и целесообразность.

### **Практические рекомендации**

1. При взятии на амбулаторный учет беременных, в анамнезе которых имеются указания на репродуктивные потери и отягощенный семейный сосудисто-тромботический и репродуктивный анамнез в первой линии родства,

рекомендовать исследование на генетику тромбофилий и фолатный обмен; при выявлении мутаций – направить на консультирование в специализированные учреждения (медико-генетический центр, консультативно-диагностические и стационарные подразделения II и III уровня).

2. При ведении беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе рекомендовано проводить оценку психоэмоционального состояния и с учетом выявленных расстройств проведение соответствующих мероприятий (психо - эмоциональная поддержка, рекомендованная терапия, назначенная профильным специалистом).

3. Всем беременным с тромбофилиями и нарушениями фолатного обмена следует проводить исследование количества тромбоцитов, АЧТВ, фибриногена до начала терапии с последующим мониторингом данных гемостазиологических показателей по триместрам беременности. Также при мутации PAI-1, ITGA2-a2, ITGB3-b3, F2 и F5 рекомендован динамический контроль уровня Д- димера.

4. Ведение беременности у женщин с нарушением обмена фолатов и тромбофилиями требует усиленного наблюдения за состоянием плода в виде динамического наблюдения и доплерометрии с 20 недели гестации.

5. У беременных с мутациями генов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2C807T и ITGB3T1565C) рекомендовано назначать ацетилсалициловую кислоту с 12 до 37 недель гестации в дозировке 150 мг, при остальных видах мутации назначать в дозе 100 мг. При увеличении уровня Д димера, изменений фетометрических и доплерометрических показателей дополнительно назначать эноксипарин натрия в дозе 40 мг курсами на 10 дней под контролем гемостазиограммы.

6. При полиморфизме генов фолатного цикла целесообразно назначение ее активной формы - метафолина начиная с ранних сроков беременности до срока родоразрешения.

### Список использованной литературы

1. Абдурахманов, Ф. М. Диагностика и пути коррекции и профилактика нарушений системы гемостаза при преждевременных родах: автореф. дисс... канд. мед. наук [Текст] / Ф. М. Абдурахманов; М., 1989.
2. Агафонова, А. В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении [Текст] / А. В. Агафонов, В. В. Васильев, Н. В. Рогозина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 8-14.
3. Адизова С. Р. Морфологическая характеристика плаценты у женщин с преэклампсией [Текст] / С. Р. Адизова, Г. А. Ихтиярова // Новый день в медицине. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 26-30.
4. Акушерство. Национальное руководство [Текст] / Под. ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В.Е. Радзинского. -2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. – 1080с.
5. Анализ частоты наследственных форм тромбофилий и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии акушерской патологии [Текст] / Т. Н. Демина, [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 11-15.
6. Андреева, М. В. Пути преодоления инфекционных осложнений в акушерстве [Текст] / М. В. Андреева, А. В. Неклюдова // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Т. 72, № 4. – С. 21-25.
7. Андреева, М. В. Исход беременности и родов при аномалиях развития половых органов [Текст] / М.В. Андреева, Н. А. Линченко, Е. П. Шевцова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 166-169.
8. Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов [Текст] / В. О. Бицадзе, [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. –2021. – Т. 15, № 3. – С. 295–312.
9. Баймурадова, С. М. Невынашивание беременности и «критериальная» тромбофилия. Современный взгляд на проблему [Текст] / С. М. Баймурадова, Е. В. Слуханчук // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 94-101.

10. Бахтина, А. С. Иммунологические аспекты невынашивания беременности [Текст] / А. С. Бахтина, И. Г. Арндт, Ю. А. Петров // Главный врач юга России. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 38-41.
11. Белына, Е. В. Психологические особенности беременных женщин с нарушением функции репродуктивной системы [Текст] / Е. В. Белына // Ученые записки СПбГИПСР. – 2019. – Т. 31, № 1. – С. 59-69.
12. Белоцерковцева, Л. Д. Наследственные тромбофилии при осложненном течении и неблагоприятных исходах беременности [Текст] / Л. Д. Белоцерковцева, Т. И. Исаев, Л. В. Коваленко // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – Т. 42, № 4. – С. 67-70.
13. Беженарь, В. Ф. Хроническая плацентарная недостаточность: клиника, диагностика и лечение [Текст] / В. Ф. Беженарь, Л. А. Иванова, Н. А. Татарова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 32- 39.
14. Блощинская, Г. В. Оптимизация использования антикоагулянтной терапии при профилактике гестационных осложнений у беременных с тромбофилией [Текст] / Г. В. Блощинская, И. А. Блощинская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 79-84.
15. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы) [Текст] / В. К. Наволоцкая, [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 87-96.
16. Возможности прогнозирования рецидива потери плода [Текст] / Е. С. Коростелева, [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 5. – С.18-23.
17. Волков, В. Г. Факторы риска ранних потерь беременности [Текст] / В. Г. Волков, З. С. Ахильгова // Вестник новых медицинских технологий [электронный научный журнал]. – 2020. – № 1. – С. 66-71.
18. Генетические факторы развития тромбоэмболии легочной артерии [Текст] / Н. М. Крючкова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. –Т. 27, № 10. – С. 107-111.

19. Гистологические особенности плаценты у женщин с преждевременными родами [Текст] / Я. А. Парфенова, [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 33-41.
20. Годовой отчет ГУ Таждикского научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии. – Душанбе, 2022. – 35 с.
21. Гриневич, Т. Н. Частота встречаемости и ассоциация с ранними эмбриональными потерями полиморфизмов G1691A гена фактора V (LEIDEN), 675 4G/5G гена PAI-I, 455G/A гена FGB, 735 C/T гена MMP-2и 418 C/G гена TIMP-2 у женщин с привычным невынашиванием беременности [Текст] / Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, Т. Л. Степура // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2019. – Т. 9, № 5. – С. 577-585.
22. Губарь, Т. К. Роль полиморфизма генов тромбофилии в развитии осложнений беременности и родов у женщин Республики Бурятия [Текст] / Т. К. Губарь, Л. Л. Алексеева, В. Г. Стуров // *Журнал Современная наука серия Естественные и технические науки*. – 2019. – № 6. – С. 128-133.
23. Гусейнова, А.Т. Роль фолиевой кислоты в организме беременной женщины [Текст] / А. Т. Гусейнова, У. Т. Гусейнова // *Бюллетень Северного Государственного Медицинского Университета*. – 2020. – Т. 45, № 2. – С.37-38.
24. Демина, Т. Н. Показатели системы гемостаза у беременных с преэклампсией на фоне приобретенной тромбофилии [Текст] / Т. Н. Демина, Н. А. Фирсова // *Медико-социальные проблемы семьи*. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 5-11.
25. Зенкина, В. Г. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации [Текст] / В. Г. Зенкина, В. А. Сахоненко, И. С. Зенкин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29321> (дата обращения: 13.09.2023).
26. Зотова, И. В. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике [Текст] / И. В. Зотова, Д. А. Затейщиков // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. –Т. 25, № 3S. – С. 55-61.



27. Иванов, И. А. Патологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции [Текст] / И. А. Иванов // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С. 89–97.
28. Иванов, О. Ю. Морфологические особенности плаценты при синдроме потери плода [Текст] / О. Ю. Иванов, А.В. Иванов, Е.С. Коростелева // Новый день в медицине. – 2020. – Т.30, № 2. – С. 365-367.
29. К вопросу о морфологии плаценты человека [Текст] / Е. Д. Луцай, [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 10-17.
30. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности [Текст] / А. А. Синякова, [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 59-70.
31. Клиническое значение гемостазиологического скрининга на тромбофилию у беременных с тромбозами в анамнезе [Текст] / Д. Х. Хизроева, [и др.] // Журнал Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т.16, № 5. – С. 528-540.
32. Колосков, А. В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина [Текст] / А. В. Колосков, Е. В. Чернова // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 250-257.
33. Косцова, Л. В. Метод определения риска развития репродуктивной потери в I триместре беременности [Текст] / Л. В. Косцова // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 41-47.
34. Конорев, М. Р. Роль фолиевой кислоты при планировании и в период беременности [Текст] / М. Р. Конорев // Вестник фармации. – 2022. – Т. 95, № 1. – С. 68-78.
35. Лызикова, Ю. А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического микробиологического исследований эндометрия [Текст] / Ю. А. Лызикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 122-127.
36. Макацария, А. Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная

- отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоземболии).  
Руководство для врачей. / А.Д. Макацария. – Москва. Триада-Х, 2011. – 152 с.
37. Марковский, А. В. Частота полиморфизма генов наследственной тромбофилии у женщин с нарушением репродуктивного здоровья [Текст] / А. В. Марковский // Атеротромбоз. – 2018. – № 1. – С.70-74.
38. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения. Учебное пособие. – СПб.: Речь, 2005. – 445с
39. Микробиологические и морфологические параллели при восходящем инфицировании последа [Текст] / Т. А. Синюкова, [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 97-104.
40. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей [Текст]. – М., 1999. – 448с.
41. Момот, А. П. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения [Текст] / А. П. Момот, М. Г. Николаева // Вестник Гематологии. – 2020. – Т. XVI, № 4. – С. 4-14.
42. Муминова, Ш.Т. Клинико-морфологические особенности неразвивающейся беременности инфекционного и гормонального генеза: автореферат дисс. канд. мед. наук [Текст] / Ш.Т. Муминова; Душанбе, 2007.
43. Назарова С.И. Акушерские и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете [Текст] / С.И. Назарова // Научно-медицинский журнал “Вестник Авиценны” Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. – 2012. – № 1. – С.72-77.
44. Национальный стандарт “Дородовая помощь при физиологической беременности” Душанбе, 2018. – 102 с.
45. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию [Текст] / А. А.Смирнова, [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 5. – С. 75-82.

46. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с привычным невынашиванием [Текст] / О. В. Носкова, [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 83-86.
47. Основные причины синдрома потери плода (обзор литературы) [Текст] / А. В. Мордык [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 02 (135). – С. 19-21.
48. Олина, А. А. Внематочная беременность в структуре репродуктивных потерь [Текст] / А. А. Олина, Г. К. Садыкова, Н. Л. Лазарькова // Российский вестник акушера гинеколога. – 2019. – Т. 2, № 2. – С.88-92.
49. Ордиянц, И. М. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему [Текст] / И. М.Ордиянц, С. С. Барабашева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2018. – № 3. – С. 92-96.
50. Оценка риска невынашивания беременности на основе молекулярно-генетического анализа [Текст] / Н. Г. Седляр, [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – 2020. – Т. 28. – С.92-103.
51. Пасман, Н. М. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [Текст] / Н. М. Пасман, О. В. Чуманова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т.13, №3. – С. 29-34.
52. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности [Текст] / Е.В. Григушкина, [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 2. – С.30-36.
53. Перинатальные исходы у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе [Текст] / М. Б. Игитова, [и др.] // Акушерство и гинекология:новости, мнения, обучение. – 2018. – № 2. – С. 64-70.
54. Пестрикова, Т. Ю. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода [Текст] / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, В. А. Ткаченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 5-15.
55. Пестрикова, Т. Ю. Изучение распространенности дефектов в генах системы гемостаза у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе. Выбор

- рациональной тактики [Текст] / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, А. Ю. Воробьева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 11-20.
56. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии [Текст] / А. М. Иванов, [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 137-146.
57. Посисеева, Л. В. Гликоделин в акушерско- гинекологической практике: прошлое, настоящее, будущее [Текст] / Л. В. Посисеева, А. М. Герасимов, У. Л. Петрова // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 11–22.
58. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминовых комплексов [Текст] / В. Е. Радзинский, [и др.] // Гинекология. – 2020. – Т.19, № 6. – С. 30-34.
59. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и конверсии [Текст] / И. М. Ордянец, [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 3, № 9. – С. 56-59.
60. Психологическое здоровье женщины в период беременности [Текст] / Г.Р. Мешвелианы, [и др.] // Главный врач Юга России. – 2023. – Т. 87, № 1. – С. 37-40.
61. Психологические особенности и состояние здоровья беременных женщин, угрожаемых по выкидышам и преждевременным родам [Текст] / Н. В. Палиева, [и др.] // Главный врач Юга России. – 2023. – Т. 88, № 2. – С.34-38.
62. Распространенность мутаций в генах наследственной тромбофилии FII G20210A G>A И FV G41721A G>A в этнических популяциях Дагестана [Текст] / М. О. Раджабов, [и др.] // Экологическая медицина. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 27-36.
63. Расулова, Г. Т. Особенности маточно-плацентарного и плодового кровотока при угрозе прерывания беременности и пути коррекции выявленных нарушений: автореферат дисс. канд. мед. наук [Текст] / Г. Т. Расулова; Душанбе, 2000. – 23с.

64. Роль гликоделина в регуляции иммунной системы в контексте развивающейся беременности [Текст] / М. С. Бочкова, [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 603–616.
65. Рудзевич, А. Ю. Влияние врожденной тромбофилии на беременность и возможность коррекции [Текст] / А. Ю. Рудзевич, И. И. Кукарская, Т. А. Фильгус // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. [электронный ресурс] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27781> (дата обращения: 01.10.2023).
66. Рустамова, М. С. Планирование гестационного процесса у женщин с невынашиванием беременности [Текст] / М. С. Рустамова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2012. – № 1. – С. 52-58.
67. Рустамова, М. С. Недостаточность лютеиновой фазы у женщин при гиперпролактинемии [Текст] / М. С. Рустамова, З. А. Кабилова, М. С. Аюбова, // Материалы республиканской научно-практической конференции ГОУ «Хатлонский государственный медицинский университет», посвященной 30-летию XVI-ой сессии Верховного Совета Республики Таджикистан. – 2022. – С. 257-258.
68. Самигуллина, А. Э. Невынашивание беременности: частота и тенденции [Текст] / А. Э. Самигуллина, А. А. Бообокова, А. К. Кушубекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 1. – С. 87-92.
69. Сверчинская, А. А. Аспекты невынашивания беременности [Текст] / А. А. Сверчинская, Д. Ю. Кухарев, Н. С. Акулич // Молодой ученый. – 2018. – №13. – С. 93-95.
70. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В. М. Сидельникова. –3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013 – 224 с.
71. Современный подход к скринингу тромбофилических состояний и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений во время

- беременности [Текст] / И. А. Лапина, [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 4. – С.110-115.
72. Солимии ахоли ва фаъолияти муассисаҳои тандурусти дар соли 2021. Душанбе, 2022. – 427с.
73. Спонтанные аборт при тромбофилии / Ю. А. Петров, [и др.] // Здоровая мать - здоровое потомство: сборник материалов внутривузовской научно-практической конференции ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». – Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет, 2020. – С. 443-450.
74. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете [Текст] / О. Р. Григорян, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 85-92.
75. Тенькова, А. Н. Патологии развития женских половых органов [Текст] / А. Н. Тенькова, Т. В. Долбня, А. И. Кобзева // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2022. – Т.2. – С.193-198.
76. Тромбофилия в акушерской практике / А. П. Мельников, [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-20.
77. Тромбофилии в акушерстве: от генотипа к фенотипу: учебное пособие для врачей [Текст] / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев. Екатеринбург, УГМУ, 2019. – 95с.
78. Тулаева, Л. С. Оптимизация технологии медикаментозной эвакуации продуктов зачатия при неразвивающейся беременности: автореферат дисс. канд. мед. наук [Текст] / Л. С. Тулаева; Душанбе, 2011. – 22с.
79. Туманова, Л. Е. Врожденные тромбофилии высокого риска и генетические нарушения фолатного цикла у беременных с бесплодием в анамнезе [Текст] / Л. Е. Туманова, Е. В. Коломиец // Репродуктивная медицина. – 2022.–Т. 50, № 1. – С.68-76.
80. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности [Текст] / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина Н.

- С. Фетисов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т.24, № 1. – С. 33-36.
81. Фролова, Н. И. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности [Текст] / Н. И. Фролова, Е. Т. Белокриницкая // Гинекология. – 2019. – Т.21, № 3. – С. 9-16.
82. Харкевич, Д. А. Фармакология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. – 762с.
83. Харкевич, О. Н. Роль предварительного скрининга тромбофилии в повышении эффективности и снижении материальных затрат при выявлении причин привычной потери беременности [Текст] / О. Н. Харкевич, А. И. Мирон // Высшая школа: научные исследования: материалы Межвузовского международного конгресса. – Москва: Инфинити, 2022. – С. 189-197.
84. Хоперская, О. В. Оценка популяции децидуальных макрофагов у пациенток с неразвивающейся беременностью [Текст] / О. В. Хоперская, Е. В. Енькова, Д. А. Атякшин // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 75–80.
85. Хромосомные aberrации как причина привычного невынашивания беременности [Текст] / И. Н. Фетисова, [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т.41, № 24. – С.39-43.
86. Что изменилось за год в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц? [Текст] / В. О. Бицадзе, [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 533-545.
87. Шабанова, А. А. Привычное невынашивание беременности - современный взгляд на проблему [Текст] / А. А. Шабанова, М. С. Шитова // Столыпинский вестник. – 2022. – №3. – С.1193-1202.
88. Шаталов, А. Е. Тромбофилия как фактор невынашивания беременности [Текст] / А. Е. Шаталов, Ю. А. Петров // Здоровье и образование. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 63-67.
89. Царева Н.В. Маточное бесплодие при гипоплазии эндометрия. Маркеры рецептивности и «окна имплантации» [Текст] / Н. В. Царева // Медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 40–45.

90. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation [Text] / M. Valentin [et al.] // *Annales d'Endocrinology* – 2018. – Vol. 79, № 2. – P. 91-94.
91. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Venous thromboembolism in the context of pregnancy [Text] / S. M. Bates [et al.] // *Blood Advances*. – 2018. – Vol. 2. – P. 3317–3359.
92. Anticoagulation Therapy for Pregnancy-Associated Thrombosis: A Retrospective Observational Study [Text] / M. Umetsu [et al.] // *Annals of Vascular Diseases*. – 2022. – Vol. 15 № 4. – P. 317-323
93. Anxiety and depression in pregnant women who have experienced a previous perinatal loss: a case-cohort study from Scandinavia [Text] / A. Mainali [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2023. – Vol. 23, №1. – P. 111.
94. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study [Text] / Y. Wang [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2021. – Vol.19, № 1. P.78.
95. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss [Text] / E. N. Hamulyák [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. –2020. № 5. Article ID: CD012852. DOI: [10.1002/14651858.CD012852.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012852.pub2).
96. Assessment of the Particularities of Thrombophilia in the Management of Pregnant Women in the Western Part of Romania [Text] / **M. Samfireag** [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol., № 5. – P. 851.
97. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes [Text] / C. M. Nwogu [et al.] // *Annals of African Medicine*. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P.113-118.
98. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: A Newcastle-Ottawa meta-analysis [Text] / B. Hamedi [et al] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2020. – Vol. 302. – P. 345–354.
99. Association of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Polymorphisms in Women with Recurrent Pregnancy Loss in Isfahan Province, Iran [Text] / M. T. Kardi [et al.] // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2018. – P. 9-13.



100. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation [Text] / C. Karadağ [et al.] // Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine. – 2020. – Vol. 33, №11. – P. 1934-1939.
101. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between the FV H1299R Variant and the Risk of Recurrent Pregnancy Loss [Text] / A. P. Capra // Biology. – 2022. – Vol. 11, №11. – P. 1608.
102. Attitude and perceptions toward miscarriage: a survey of a general population in Japan [Text] / C. Banno [et al.] // Journal Human Genetic. – 2020. – Vol.65. – P. 155-164.
103. Boss, A. L. Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? [Text] / A. L. Boss, L. W. Chamley, J. L. James // Human Reproduction Update. – 2018. – Vol. 24. – P. 750-760.
104. Cavalcante, M. B. Recurrent pregnancy loss and hereditary thrombophilias – is it time to review the guidelines? [Text] / M. B. Cavalcante, R. Barini // Journal Obstetric Gynaecology. – 2022. – Vol. 42, № 6. – P. 2545-2546.
105. Chaimae Hilali. Pathophysiological, immunogenetic, anatomopathological profile of thrombophilia in pregnancy [Text] / Chaimae Hilali, Sara Aboulaghras, Najat Lamalmi // Transfusion Clinique et Biologique. – 2023. – Vol. 30, № 3. – P. 360-367.
106. Combined hereditary thrombophilias are responsible for poor placental vascularization development and low molecular weight heparins (LMWH) prevent adverse pregnancy outcomes in these patients [Text] / M. G. Gojnic [et al.] // Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35, № 22. – P. 4346-4353.
107. Combined presence of coagulation factor XIII V34L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population [Text] / I. Joksic [et al.] // Journal of Medical Biochemistry. – 2020. – Vol. 39. – P. 199–207.

108. Comparison and appraisal of international recurrent pregnancy guidelines [Text] / A. Youssef // Reproductive biomedicine online. – 2019. – Vol.39, №.3. – P. 497-503.
109. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis [Text] / L. Craciunas [et al.] // Human Reproduction Update. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 202–223.
110. Decreased placental apoptosis and autophagy in pregnancies complicated by gestational diabetes with large-for-gestational age fetuses [Text] / T. H. Hung [et al.] // Placenta. – 2020. – Vol. 90. –P. 27–36.
111. DeLoughery E. Anticoagulant therapy for women: implications for menstruation, pregnancy, and lactation [Text] / E DeLoughery, B. S. Bannow // Hematology America Society of Hematology Education Programm. – 2022. – Vol. 1. – P. 467-473.
112. Depressive symptoms and anxiety among women with a history of abortion living in urban slums of Bangladesh [Text] / K. N. Koly [et al.] // BMC Psychology. – 2023. – Vol.11. – P.197
113. Differences in post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy between women and their partners: multicenter prospective cohort study [Text] / J. Farren [et al.] // Ultrasound in Obstetric Gynecology. – 2021. – Vol. 57, № 1. – P. 141-148.
114. Donmez H. G. Association of single nucleotide polymorphisms (4G/5G) of plasminogen activator inhibitor-1 and the risk factors for placenta-related obstetric complications [Text] / H. G. Donmez, M. S. Beksac // Blood Coagulation and Fibrinolysis. – 2023. – Vol. 34, № 6. – P. 396-402.
115. Early pregnancy losses: review of nomenclature, histopathology, and possible etiologies [Text]/ M. H. Pinar [et al.] // Fetal Pediatric Pathology. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 191–209.

116. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. / H. Lameijer [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2018. – Vol. 169. – P. 123-127.
117. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022 [Text] / ESHRE Guideline Group on RPL // *Human reproduction open*. – 2023. – Vol 2023 (1) hoad eCollection. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
118. Evaluation of symptoms of anxiety and depression in patients with a miscarriage [Text] / R. Ambriz-Lopez [et al.] // *Medicina Universitaria*. – 2017. – Vol. 19, № 74. – P. 7-12.
119. Evolving paradigm in thrombophilia screening [Text] / N. Ashraf [et al.] // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 249–252.
120. Folic Acid Impairs the Uptake of 5-Methyltetrahydrofolate in Human Umbilical Vascular Endothelial Cells [Text] / D. Smith [et al.] // *J. Cardiovascular Pharmacology*. – 2017. – Vol.70, № 4. – P. 271–275.
121. Folate dose and form during pregnancy may program maternal and fetal health and disease risk / E. Pannia [et al.] // *Nutrition Reviews*. – 2022. – Vol. 80, № 11. –P. 2178-2197.
122. Folate insufficiency due to MTHFR deficiency is bypassed by 5-methyltetrahydrofolate [Text] / M.V. Golja [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – P. 2836.
123. Genetic polymorphism of MTHFR C677T with preterm birth and low birth weight susceptibility: a meta-analysis [Text] / H. Wu [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2017. – Vol. 295, № 5. P. 1105–1118.
124. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism [Text] / S. M. Bates [et al.] // *Journal of Thrombosis Thrombolysis*. – 2016. – Vol. 41. – P. 92–128.
125. Han, A. R. Inherited thrombophilia and anticoagulant therapy for women with reproductive failure [Text] / A. R. Han, J. W. Han, S. K. Lee // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2021. – Vol. 85, № 4. – P. e13378.

126. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial / S. Quenby [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 402, № 10395. – P. 54-61.
127. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis [Text] / X. Liu [et al.] // *Human Reproduction*. – 2021. – Vol. 36. – P. 1213–29.
128. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss [Text] / N. Ahangari [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – V. 300. – P. 777–782.
129. Hermann, A. Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease [Text] / A. Hermann, G. Sitdikova // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 737.
130. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy [Text] / D. Güven [et al.] // *Biotech Histochem*. – 2018. – Vol. 93, № 3. – P.198-210.
131. History of perinatal loss: A study of psychological outcomes in mothers and fathers after subsequent healthy birth [Text] / S. Faleschini [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – №280. – P. 338-344.
132. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia [Text] / B. L. Zaric [et al.] // *Journal Current Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 26, № 16. – P. 2948 - 2961.
133. Interactions between genetic variants involved in the folate metabolic pathway and serum lipid, homocysteine levels on the risk of recurrent spontaneous abortion [Text] / Z. Lin [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2019. – Vol. 18. –P. 143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1083-7>.
134. Investigation and Management of Recurrent Pregnancy Loss: A Comprehensive Review of Guidelines [Text] / S. Giouleka [et al.] // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2023. – Vol.78, № 5. – P. 287-301.
135. Is natural (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid as effective as synthetic folic acid in increasing serum and red blood cell folate concentrations during pregnancy? A

- proof-of-concept pilot study [Text] / K. M. Cochrane [et al.] // *Trials*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 380. doi: 10.1186/s13063-020-04320-3.
136. Kling, C. Fertility after recurrent miscarriage: results of an observational cohort study [Text] / C. Kling, J Hedderich, D Kabelitz // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2018. – Vol.297. –P. 205-219.
137. Making miscarriage matter [Text] / K. Chong [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, №10302. – P. 743-744.
138. Malpas, P. A study of abortion sequences / P. Malpas // *An International Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1938. – Vol. 45. – P. 932-949.
139. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic / fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages [Text] / N. Ozawa [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 749–757.
140. Maternal Thrombophilic and Hypofibrinolytic Genetic Variants in Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: a Continuing Mystery / Mahmoud Younis [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2023. – № 30. – P. 656–666.
141. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphism and Infant’s Anthropometry at Birth [Text] / Sofía Aguilar-Lacasaña [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 831.
142. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological and economic cost or early pregnancy loss [Text] / S. Quenby [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol.397, № 10285. – P. 1658-1667.
143. Miscarriage: worldwide reform of care in needed [Text] / S. Agampodi [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol.397, № 10285. – P. 1597.
144. Nathan, R. B. Genetic abnormalities and pregnancy loss [Text] / R. B. Nathan, M. P. Jessica, M. S. Robert // *Seminars in Perinatology*. – 2019. – Vol. 43, № 2. –P. 66-73.
145. Nichols, K. M. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC focus seminar [Text] / K. M. Nichols, S. Henkin, M. A. Creager // *Journal of the American College Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – P. 2128-2141.

146. Pharmacokinetics of Sodium and Calcium Salts of (6S)-5-Methyltetrahydrofolic Acid Compared to Folic Acid and Indirect Comparison of the Two Salts [Text] / R. Obeid [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3623.
147. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion / ASRM practice Committee // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 5. – P. 1103-1111.
148. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis [Text] / F. N. Croles [et al.] // *The BMJ*. – 2017. – Vol. 359. – P. j4452.
149. Recurrent intrauterine growth restriction: characteristic placental histopathological features and association with prenatal vascular Doppler [Text] / Rotshenker-Olshinka K [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2019. – Vol. 300. – P.1583–1589.
150. Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17) [Text] / RCOG. – 2017. –18 p.
151. Recurrent pregnancy loss [Text] / E. Dimitriadis [et al.] // *Nature reviews disease primer*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 98.
152. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis [Text] / Van Dijk M [et al.] // *Human reproduction update*. – 2020. – Vol. 26, № 3. – P. 356-367.
153. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register-based study [Text] / M. C. Magnus [et al.] // *BMJ* – 2019. – Vol.364. – P. 1869-1876.
154. Rossen, L. M. Trends in risk of pregnancy loss among US women, 1990–2011 [Text] / L. M. Rossen, K. A. Ahrens, A. M. Branum // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 19–29.
155. Safety of direct oral, anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort [Text] / Beyer-Westendorf J [et al.] // *Lancet Haematology*. –2020. –Vol. 7? № 12. – P. e884–e891.

156. Scheres, LJJ. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy / LJJ. Scheres, I. M. Bistervels, S. Middeldorp // *Blood Reviews*. – 2019. – Vol. 33. – P. 82-97.
157. Simelela, N. “The unacceptable stigma and shame women face after baby loss must end” [Text] / N. Simelela // WHO. – 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/spotlight/why-we-need-to-talk-about-losing>
158. Skeith, L. Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias / Skeith L // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, № 21. – P. 2219-2229.
159. Small for gestational age infants and the association with placental and umbilical cord morphometry: a digital imaging study [Text] / K. I. Ismail [et al.] // *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine*. – 2019. – Vol. 27. – P. 1-8.
160. Stefanini, L Negative regulators of platelet activation and adhesion [Text] / L Stefanini, W Bergmeier // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 220-230.
161. Stubert, J. The Role of Acetylsalicylic Acid in the Prevention of Pre-Eclampsia, Fetal Growth Restriction, and Preterm Birth [Text] / J. Stubert, B. Hinz, R. Berger // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2023. – Vol. 120, № 37. – P. 617-626.
162. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis [Text] / C. Liu [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2018. – Vol.298, № 4. – P. 697–704.
163. The association between maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and birth defects and adverse pregnancy outcomes [Text] / Y. Zhang [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2019. – Vol. 39. – P. 3-9.
164. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women [Text] / A. Jusić [et al] // *Med Glas (Zenica)*. – 2018. – Vol.15, № 2. – P. 158-163.
165. The Concept of Folic Acid in Health and Disease [Text] / Y. Shulpekova [et al.] // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 12. – P. 3731.

166. The Effect of Interactions between Folic Acid Supplementation and One Carbon Metabolism Gene Variants on Small-for-Gestational-Age Births in the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) Cohort Study [Text] / R. E. Bulloch [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1677.
167. The effect of preconception-initiated Low-dose Aspirin on human chorionic gonadotropin-detected pregnancy, pregnancy loss and live birth: Per protocol analysis of a Randomized trial [Text] / A. I. Naimi [et al.] // *Annals of internal Medicine*. – 2021. – Vol. 174, № 5. – P. 595-601
168. The global epidemiology of preterm birth [Text] / J.P. Vogel [et al.]// *Journal. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2018. – Vol. 52. – P. 3-12.
169. The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation therapy for the prevention of miscarriages. *Clinical and Applied Thrombosis* [Text] / R. Nahas [et al.] // *Hemostasis*. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 122-128.
170. The Progress of Research on Genetic Factors of Recurrent Pregnancy Loss [Text] / Li Qinlan [et al.] // *Genetics Research*. – 2023. –Article ID 9164374. 16 pages.
171. The psychological impact of early pregnancy loss [Text] / **J. Farren** [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 24, №6. – P. 731-749.
172. The role of maternal homocysteine concentration in placenta- mediated complications: findings from the Ottawa and Kingston birth cohort [Text] / S. H. Chaudhry [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 75.
173. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation [Text] / T. Napso [et al.] // *Front Physiology*. – 2018. – № 9. P.1091.
174. The role of low molecular weight heparin on recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis Taiwan [Text] / F Jiang [et al.] // *Journal of Obstetrics Gynecology*. – 2021. – Vol. 60, № 1. – P. 1-8.
175. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues [Text] / M. U. Barut [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2018. – Vol. 24. – P. 4288–4294.



176. Thrombophilia, risk factors and prevention [Text] / E. Campello [et al.] // Expert Review of. Hematology. – 2019. – Vol.12, № 3. – P. 147–158.
177. Thrombophilic Genes Alterations as Risk Factor for Recurrent Pregnancy Loss [Text] / K. Farahmand [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2016. – № 29. – P. 1269-1273.
178. Timing of initiation of low molecular weight heparin administration in pregnant women with antiphospholipid syndrome: a randomized clinical trial of efficacy and safety [Text] / M. I. Eid [et al.] // International Journal of Women's Health. –2019. – Vol. 11. – P. 41-47.
179. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage-nationwide register-study in Finland, 1998-2016 [Text] / R. Linnakaari [et al.] // Human Reproduction. –2019. – Vol. 34, № 11. – P. 2120-2128.
180. Understanding human immunity in idiopathic recurrent pregnancy loss [Text] / Bagkou Dimakou D [et al.] // European journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. – 2022. – Vol. 270. – P. 17-29.
181. Wen, Y. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Wen, H. He, K. Zhao // Journal of Assisted Reproduction and Genetic. – 2023. – Vol. 40. – P. 1533–1558.
182. Yan, X. Low molecular weight heparin or LMWH plus aspirin in the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trial [Text] / X. Yan, D. Wang, P. Yan, H. Li // European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. – 2022. – Vol. 268. P. 22-30.
183. Yeung, J. Platelet Signaling and Disease: Targeted Therapy for Thrombosis and Other Related Diseases [Text] / J. Yeung, W. Li, M. Holinstat // Pharmacology Review. – 2018. – Vol. 70. № 3. – P. 526-548.
184. Zhang, L. Correlation between MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels for prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension [Text] / L Zhang, L Sun, T Wei // American Journal of Translational Research. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 8253-8261.

**Список научных публикаций соискателя ученой степени по теме  
диссертации**

**I. Статьи в рецензируемых и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан журналах:**

- [1-А]. Саидова, М.И. Роль тромбофилий и дефицита фолатов в генезе потерь беременности [Текст] / М.И. Саидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2021. - № 4. – С. 99-104.
- [2-А]. Саидова, М.И. Оценка состояния психоэмоционального статуса у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Наука и инновация. – 2022. – №2. – С. 5-12.
- [3-А]. Саидова, М.И. Ведение беременности при наследственной тромбофилии в сочетании с дефицитом фолатов [Текст] / М.И. Саидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2022. - № 2. – С. 95-99.
- [4-А]. Саидова, М.И. Анамнестические особенности у женщин с потерями беременности на фоне нарушения обмена фолатов и генетики тромбофилии [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова, Р.А. Нодиршоева, Д.Т. Турсунова, А.Р. Назарова// Научно-медицинский журнал Симург. – 2023. – № 19(3). - С.45-51.

**II. Научные статьи, опубликованные в сборниках и других научно-практических изданиях.**

- [5-А]. Саидова, М.И. Репродуктивный и соматический анамнез женщин с потерями беременности в анамнезе на фоне тромбофилии и дефицита фолатов [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Proceedings of the 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific community: interdisciplinary research». – Hamburg, Germany. – 2021. - № 45. – P. 402-406.
- [6-А]. Саидова, М.И. Особенности психоэмоционального состояния беременных с репродуктивными потерями в анамнезе [Текст] / М.И. Саидова // Сборник тезисов III Общероссийской научно-практической

- конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения». – Санкт-Петербург. – 2021. – С.68-69.
- [7-А]. Саидова, М.И. Особенности полиморфизма генов тромбофилии и метаболизма фолатов у беременных женщин с потерями беременности в анамнез [Текст] / М.И. Саидова // Сборник материалов XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Актуальные вопросы современных научных исследований». – Душанбе. – 2022. – Т. 1. – С. 326-327.
- [8-А]. Саидова, М.И. Эффективность антикоагулянтной терапии у женщин с потерями беременности на фоне тромбофилии [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Сборник материалов VII съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – Душанбе. – 2022. – С. 219-221.
- [9-А]. Саидова, М.И. Роль тромбофилии и полиморфизма ферментов фолатного цикла в диагностике потерь беременности [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова, З.Б. Кавракова // Proceeding of the 7 th International Scientific and Practice Conference «Theory and Practice of Science: Key Aspects» – Rome. – 2022. – N 137. – P. 254-261.
- [10-А]. Саидова, М. И. Особенности течения беременности и родов у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушением обмена фолатов [Текст] / Г.Т. Расулова, М.Я. Камилова, М.И. Саидова // Journal of reproductive health and uro-nephrology research. – 2023. -Vol.4, № 3. – P. 246-251