

На правах рукописи



Хвесик Анна Андреевна

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ
В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России), г. Донецк

Научный руководитель: **Демина Татьяна Николаевна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Андреева Маргарита Дарчоевна**
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зайнулина Марина Сабировна
доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом № 6 имени профессора В. Ф. Снегирева», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Защита состоится «30» июня 2025 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.02 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.02,
к. мед. н., доцент

С. И. Вакуленко



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время накоплены обширные научные достижения, которые позволяют выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин многих акушерских осложнений: синдром потери плода (СПП) различного срока гестации, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), задержка роста плода (ЗРП), преэклампсия (ПЭ), массивные акушерские кровотечения. Они до сих пор являются весьма актуальными проблемами современного акушерства.

Наиболее распространенными и хорошо изученными являются следующие формы генетических дефектов гемостаза: мутация фактора V Leiden (F V L), протромбина (F II), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), а также полиморфизмы гена активатора ингибитора плазминогена (PAI-1) и тромбоцитарных рецепторов, дефицит протеина C и S (PC и PS), антитромбина (AT). Они могут выявляться более чем у половины из числа пациенток с ВТЭО с отягощенным акушерским анамнезом, считаются традиционными и включены в рутинный скрининг на тромбофилию. При этом, патологическая гиперкоагуляция, тромботические эффекты, гестационные осложнения встречаются и при других тромбофилиях, которые регистрируются довольно часто, но не включены в рекомендованный скрининг, поскольку их влияние на развитие осложнений беременности остается спорным (так называемые «некритериальные» тромбофилии). Женщинам с неудачным исходом предыдущей беременности в анамнезе и генетической тромбофилией предлагается лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ), которые наиболее безопасны и редко вызывают осложнения. Но такие рекомендации при наличии «некритериальной» тромбофилии и осложненном течении беременности отсутствуют.

В развитии разнообразных акушерских осложнений недостаточно данных относительно мультигенных форм тромбофилии в генезе тромбозов и тромбоэмболии в молодом возрасте в отсутствии других факторов риска. Не выяснено, имеется ли их отличие от моногенных форм тромбофилии в течение гестационного периода, не разработан алгоритм догестационной подготовки и ведения беременности и послеродового периода, отсутствуют данные по оценке эффективности противотромботической профилактики у пациенток с синдромом потери плода, преэклампсией и острыми сосудистыми нарушениями в анамнезе при некритериальной тромбофилии.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации и является фрагментом НИР «Разработать и внедрить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья женщин с плаценто-ассоциированными осложнениями» (шифр УН 19.09.04; руководители – чл.-кор. НАМНУ, д. м. н., проф. Чайка В. К., д. м. н., проф. Говоруха И. Т.; ответственный исполнитель – ст. науч. сотр., к. биол. н. Зоркова Е. В.; срок выполнения: 2019–2021 гг.).

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время имеются зарубежные и отечественные рекомендации, которые регламентируют только два скрининговых теста для диагностики генетической тромбофилии (F V Leiden, PTG 20210 A) и назначение беременным и родильницам низкомолекулярных гепаринов в составе противотромботической терапии. Однако патологическая гиперкоагуляция, тромботические эффекты, гестационные осложнения (СПП, ЗРП, ПЭ и др.) могут встречаться и при других типах тромбофилии, но они не включены скрининг-диагностику тромбофилии в существующих рекомендациях, также назначение НМГ не предусмотрено при наличии «некритериальной» тромбофилии и осложненном течении беременности.

На сегодня остается дискуссионным вопрос о целесообразности исследования «некритериальных» генов, спектр и количество которых будет достаточно для понимания их влияния на звенья гемостаза, а также о том, какие показатели гемостаза будут наиболее информативны для контроля эффективности лечения. Нет единого протокола диагностики и ведения беременных с генетической «некритериальной» тромбофилией. Вопросы ранней диагностики с включением в скрининг тромбофилии «некритериальных» генов у женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности, оптимизации тактики ведения беременности и родов, требуют всестороннего изучения и уточнения. Отсутствие единого подхода к скринингу тромбофилий и коррекции гемостаза диктуют необходимость поиска новых путей решения проблемы репродуктивных потерь и осложнений беременности. Это является первостепенной задачей, решение которой позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Цель исследования. Снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности у женщин с генетической формой тромбофилии путем разработки, внедрения и оценки эффективности научно-обоснованного комплекса дифференцированных

диагностических и лечебно-профилактических мероприятий на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родоразрешения.

Задачи исследования:

1. Провести проспективное генетическое обследование небеременных женщин Донецкого региона, с репродуктивными планами, имеющих в анамнезе гестационные и перинатальные осложнения различного срока гестации, и определить частоту и структуру генетических нарушений.

2. Провести анализ клинико-лабораторных показателей и молекулярно-генетического скрининга у беременных женщин, имеющих в анамнезе перинатальные потери различного срока гестации, отягощенный акушерский и сосудисто-тромботический анамнез.

3. Изучить структуру генетических типов тромбофилии и установить наиболее прогностически неблагоприятные комбинации генов тромбофилии при различных акушерских осложнениях (преэклампсия различной степени, внутриутробная задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром потери плода различного срока гестации).

4. Изучить влияние разных типов генетической тромбофилии на клинико-функциональные показатели, состояние гемостаза и исход настоящей беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

5. Разработать и внедрить патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечебно-профилактических мероприятий в прегравидарном периоде и во время беременности, с целью реализации репродуктивной функции, а также снижения материнской и перинатальной заболеваемости у женщин с генетической формой тромбофилии и оценить его эффективность.

Объект исследования: гестационные и перинатальные осложнения у женщин с генетическими формами тромбофилии.

Предмет исследования: генетические типы тромбофилии, гормональные изменения яичников, надпочечников, щитовидной железы, функция плаценты и состояние внутриутробного развития плода.

Методы исследования: клинические (соматический, акушерско-гинекологический и генетический анамнез), лабораторные (общеклинические, биохимические, гемостазиологические, гормональные, инфекционный профиль, молекулярно-генетические, гомоцистеин), инструментальные (УЗИ плода и плаценты; доплерометрия маточно-плацентарного и плодового кровотока; кардиотокография; электро-, эхокардиограмма), статистические.

Научная новизна. Дополнены данные о частоте и структуре ДНК-полиморфизмов восьми генов, кодирующих компоненты системы

гемостаза в группах беременных с различными типами генетической тромбофилии с указанием основных различий.

Установлены прогностически наиболее неблагоприятные комбинации различных генов тромбофилии для развития тяжелых форм преэклампсии, привычного невынашивания беременности, ЗРП.

Проведена систематизация гемостазиологических нарушений у пациенток с тромбофилией различного генеза.

Показано значение экспрессии важнейших некритериальных генов, контролирующих фибринолиз (PAI-1), прокоагулянтное звено (FGB, F VII и F XIII) и функцию тромбоцитов (GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa). Определено, что мутации вышеуказанных генов позволяют дополнительно обследовать такие показатели гемостаза, как активность плазминогена и агрегацию тромбоцитов для назначения профилактики и лечения при их изменении.

Установлены разнообразные варианты мутаций генов тромбофилии, которые наиболее часто встречаются при различных гестационных осложнениях (тяжелые формы ПЭ, ЗРП, перинатальные потери различного срока гестации, ПОНРП).

Доказано, что под комбинированным действием различных типов тромбофилий с другими факторами риска на систему гемостаза происходит микротромбообразование и инфаркты плаценты, возникает нарушение маточно-плацентарного кровотока с последующими гестационными и перинатальными осложнениями.

На основании проведенных исследований разработан и внедрен алгоритм ведения пациенток с тромбофилией на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родов, способствующий снижению частоты гестационных и перинатальных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертации приведено теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с различными типами генетической тромбофилии.

Сформулирована и научно подтверждена гипотеза о том, что частота и характер осложнений беременности не зависят от типа генетической тромбофилии – критериальной или некритериальной. Установлено, что среди женщин с неблагоприятным исходом беременности частота критериальной тромбофилии составляет 43 %, а некритериальной – 57 %.

Разработан и обоснован спектр исследования некритериальных генов тромбофилии для установления этиологии гестационных и перинатальных осложнений.

Обосновано применение препаратов НМГ с раннего срока гестации в комплексном лечении у беременных с генетической тромбофилией.

Разработан и внедрен комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией, включающих определение генотипа критерияльных и некритерияльных генов, выявление отягощенного акушерского, личного и семейного тромботического анамнеза, изучения состояния системы гемостаза (показатели прокоагулянтного, фибринолитического, антикоагулянтного и тромботического звена) и фетоплацентарного комплекса (структура плаценты, маточно-плацентарно-плодовый кровоток и данные фетометрии) и выбор акушерской тактики и лечебных мероприятий с дифференцированным (персонифицированным) подходом к назначению НМГ с учетом полученных данных проведенного обследования.

Методология и методы исследования. Исследование проведено на базе кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и в Государственном бюджетном учреждении Донецкой Народной Республики «Донецкий республиканский перинатальный центр им. проф. В. К. Чайки» (ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки») в 2017–2022 гг.

Методологической основой диссертационной работы стало проведение эпидемиологического, ретроспективного и проспективного исследования, а также оценка эффективности разработанного научно обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией. Проведен ретроспективный анализ данных генетического исследования 8 генов системы гемостаза, 4 гена фолатного цикла и гомоцистеина у 313 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и генетической тромбофилией. Проведено проспективное исследование 277 пациенток с установленной до наступления настоящей беременности генетической тромбофилией и отягощенным течением предыдущих беременностей. Пациентки включались в исследование только при условии наличия их письменного согласия в соответствии с Хельсинской декларацией (принята генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг.), пересмотр 2005 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота встречаемости генетической тромбофилии у женщин Донецкого региона с отягощенным акушерским анамнезом составляет 79,4 %.

2. Распространенность генетической критерияльной тромбофилии (гены высокого риска – 10,3 %, гены низкого риска – 32,7 %) составила 43 %,

некритериальная генетическая тромбофилия встречалась в 57 % случаев у женщин с неблагоприятным течением и исходом предыдущей беременности.

3. Характер и частота осложнений беременности и исход родов не зависят от типа тромбофилии – критериальной или некритериальной, так как они имеют одинаковое влияние на течение и исход беременности.

4. Применение НМГ в комплексном лечении и профилактике способствует значительному улучшению перинатальных исходов у беременных с критериальной и некритериальной генетической тромбофилией.

5. Учитывая высокий процент осложнений и неблагоприятный исход беременности, необходимо беременным женщинам с перинатальными потерями в анамнезе проводить скрининг некритериальных генов тромбофилии (не рекомендуемых официально) в связи с их широкой распространенностью (57 %) и полученным эффектом от лечения НМГ.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и целесообразность исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования. Диссертантом выполнено накопление и систематизация первичной документации, отбор пациенток и распределение их в группы. Автором разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для женщин с генетической формой тромбофилии, оценка эффективности предложенных мероприятий проведена совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно описаны результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях, самостоятельно оформлены диссертационная работа и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом проведенных исследований и корректным формированием изучаемых выборок с применением принципов доказательной медицины. Сформулированные в диссертации положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из цели и задач работы, результатов выполненных исследований.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Республиканской научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (г. Донецк, 19 апреля 2019 г.); III международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 14–15 ноября 2019 г.);

Научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье семьи» (г. Донецк, 10 сентября 2021 г.); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 11–12 ноября 2021 г.); Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Сохранение репродуктивного здоровья женщин в XXI веке» (г. Волгоград, 27 января 2022 г.); VI Научно-практической конференции «Кротинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2 декабря 2022 г.); VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 15 декабря 2022 г.).

Апробация работы проведена на сотрудников кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО (зав. каф. – проф. Чайка В. К.) и кафедры акушерства и гинекологии (зав. каф. – проф. Чурилов А. В.) ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России 11 декабря 2024 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ДНР и РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки ДНР.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки» и ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина». Материалы диссертационной работы внесены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии (зав. каф. – проф. Чайка В. К.) и кафедры акушерства и гинекологии (зав. каф. – проф. Чурилов А. В.) ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 182 страницах печатного текста (основной текст занимает 126 страниц). Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка условных сокращений, а также библиографического указателя, который содержит 164 наименования (103 отечественных авторов и 61 – зарубежных). Работа иллюстрирована 24 таблицами и 30 рисунками, из которых 3 таблицы занимают 3 полные страницы и 5 рисунков – 5 полных страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения задач была разработана программа исследования, реализующая принцип этапности выполнения работы (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения пациенток в исследование: фертильный возраст (18–49 лет), отягощенный акушерский анамнез (ОАА) (СПП, ПЭ средней и тяжелой степени, угроза невынашивания беременности с двумя репродуктивными потерями в анамнезе, ЗРП, острые сосудистые нарушения), неблагоприятный преморбидный фон (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, хронические вирусные и воспалительные заболевания, варикозная болезнь и др.), лабораторно подтвержденная генетическая тромбофилия.

Критерии исключения: аномалии развития внутренних половых органов как причина нарушения репродуктивной функции, фибромиома матки с клинически значимыми размерами узлов, наличие АФС, многоплодная беременность.

На I этапе с целью установления частоты встречаемости наследственных форм тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии акушерских и перинатальных осложнений проведен ретроспективный анализ

данных генетического исследования системы гемостаза (8 генов), фолатного цикла (4 гена) и гомоцистеина у 313 женщин с генетической тромбофилией и репродуктивными потерями в анамнезе. Были выявлены мутации генов протромбина F II (монозигота) – 8 (2,56 %), F V L (монозигота) – 17 (5,43 %), F V L (гетерозигота) + F II (гетерозигота) – 6 (1,92 %), F II (гетерозигота) – 35 (11,18 %), F V L (гетерозигота) – 52 (16,61 %), F I – 155 (49,52 %), PAI-1 – 249 (79,55 %), GP Ia/IIa – 215 (68,69 %), GP IIb/IIIa – 80 (25,56 %), MTHFR 677 – 57 (18,21 %), MTHFR 1298 – 61 (19,49 %), MTR – 33 (10,54 %), MTRR – 131 (41,85 %). Из 313 женщин с генетической тромбофилией и репродуктивными потерями в анамнезе гипергомоцистеинемия выявлена в 65 (20,77 %) случаях. Таким образом, наличие маркеров генетической тромбофилии и нарушение фолатного цикла можно рассматривать как одну из причин отягощенного акушерского анамнеза.

На II этапе с целью анализа структуры мультигенных форм тромбофилии при различных акушерских осложнениях и выявления наиболее неблагоприятных в развитии этих осложнений сочетаний мутаций генов, а также изучения влияния критериальной и некритериальной генетической тромбофилии на исход беременности у женщин с ОАА и состояние их новорожденных было обследовано 277 пациенток с установленной до наступления настоящей беременности генетической тромбофилией и отягощенным течением предыдущих беременностей. В группу I КТ (n = 120 (43,32 %)) вошли беременные с выявленными полиморфизмами критериальных генов тромбофилии (F V Leiden, F II – G 20210 A G>A). В группу II НКТ вошли беременные (n = 157 (56,68 %)) с выявленными полиморфизмами некритериальных генов тромбофилии (FGB, F XIII A, F VII, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa, PAI-1). На этом же этапе было изучено влияние НМГ в комплексном лечении и профилактике гестационных осложнений при критериальной и некритериальной тромбофилии. Дополнительно были обследованы беременные экзаменационной группы (ЭГ, n = 78) с некритериальной тромбофилией, которые получали симптоматическую терапию осложнений беременности без назначения НМГ.

На III этапе был разработан и внедрен алгоритм ведения пациенток с ОАА с учетом типа тромбофилии во время настоящей беременности и после родоразрешения.

IV этап был посвящен оценке эффективности разработанного патогенетически обоснованного комплекса диагностико-лечебно-профилактических мероприятий.

В отношении всех беременных, рожениц и родильниц применялись общепринятые клинические методы наблюдения и обследования, а именно:

детально собранный соматический, акушерско-гинекологический и генетический анамнез; лабораторное исследование (биохимические исследования крови, мочи, гормональные исследования яичников, надпочечников, щитовидной железы); инфекционный профиль (инфекции, передающиеся половым путем, спектр условно-патогенной флоры, гепатит В и С, ВИЧ); инструментальные методы (УЗИ, фетометрия плода и плаценты; доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, маточных артериях и артериях плода; кардиотокография в динамике; ЭКГ; Эхо-КГ). УЗИ и доплерометрию сосудов проводили на ультразвуковом диагностическом аппарате «Madison» (Samsung, HS70A, 2017, Корея); Affiniti 70 (Philips, 2021, Нидерланды). Кардиотокографическое исследование проводилось на аппарате монитор фетальный («Сонамед 200-С», 2017, РФ).

Исследование системы гемостаза – определение показателей плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического и антикоагулянтного звена по общепринятым методикам.

Состояние новорождённых при рождении оценивалось по шкале Апгар, степень пренатальной гипотрофии для доношенных детей определяли с помощью массо-ростового показателя Кетле, для недоношенных детей – по таблицам Г.М. Дементьевой (1981).

Лечение НМГ проводили под контролем активности анти-Ха-фактора. Определение анти-Ха-активности гепарина в плазме крови проводили оптическим методом с помощью наборов РЕАХРОМ – Гепарин, Москва.

Были проведены тесты на наличие антикардиолипидных антител класса IgG и IgM, а также антител к β 2-гликопротеину-I методом твердофазового иммуноферментного анализа ELISA. При положительном результате хотя бы одного из них женщин с антифосфолипидным синдромом исключали из исследования.

Разработка и внедрение алгоритма ведения пациенток с ОАА и потерями беременности различного срока гестации с учетом типа тромбофилии во время настоящей беременности и после родоразрешения. Алгоритм включал три последовательных этапа оказания медико-профилактической помощи и интенсивного наблюдения за пациентками с генетической тромбофилией с учетом риска развития тромбоза (умеренный и высокий). Умеренный риск – мутации F V L в гетерозиготе, F II в гетерозиготе, PAI-1 в гомо- и гетерозиготе, мутации GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa в гомо- и гетерозиготе, отягощенный личный и семейный сосудисто-тромботический анамнез. Высокий риск тромбоза – дефицит АТ III, протеина С и S, мутация F V L и F II в гомозиготе, двойная гетерозигота F V L и F II.

I этап – прегравидарная подготовка: тщательно собранный анамнез, в т. ч. сосудисто-тромботический, полное клинико-лабораторное обследование, генетическое (с установлением типа тромбофилии и риска развития тромбоза), гемостазиограмма, коррекция соматической и гинекологической патологии, гемостазиологических нарушений, планирование беременности.

II этап – профилактика и лечение гестационных и гемостазиологических нарушений (с использованием НМГ), УЗИ и КТГ плода, дородовая госпитализация для решения вопроса о методе родоразрешения.

III этап – профилактика осложнений послеродового или послеоперационного периода: гемостазиологический контроль в динамике, возобновление профилактики тромбоэмболических осложнений через 8–10 ч после оперативного или консервативного родоразрешения, длительность назначения НМГ определяется степенью риска тромбоза (при умеренном – 10–14 суток под контролем гемостазиограммы, при высоком – 6 недель).

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с помощью табличного редактора Excel для Windows. Оценивали параметрическими критериями: для количественных признаков – среднее арифметическое значение показателя (M) и ошибка среднего (m) (данные представлены в формате $M \pm m$); для качественных – абсолютная и относительная частота. При сравнении выборок использовали критерии χ^2 , Стьюдента, метод углового преобразования Фишера. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования. На I этапе было проведено генетическое обследование гемостаза, фолатного цикла и уровня гомоцистеина у 313 женщин детородного возраста, имеющих в анамнезе акушерские и перинатальные осложнения. У данной группы пациенток с выявленной тромбофилией регистрировалась высокая частота осложнений беременности в анамнезе: ЗРП – 78,6 %, плацентарная недостаточность – 57,2 %, угроза невынашивания беременности – 55,0 %, преэклампсия средней и тяжелой степени – 48,6 %, синдром потери плода – 47,3 %, при этом в подавляющем большинстве случаев были сочетанные осложнения – 88,5 %. Из экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались заболевания щитовидной железы (22,4 %), болезни сердечно-сосудистой системы (16,9 %), заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта (14,7 %). На основании анализа репродуктивного анамнеза женщин с генетически подтвержденной тромбофилией установлено, что в 42,2 % случаев был отягощен семейный акушерский анамнез, а в 31,0 % – отягощен семейный сосудисто-тромботический анамнез.

Всем пациенткам проводили молекулярный анализ генетически обусловленных форм тромбофилии (8 генов), определяли генетический полиморфизм фолатного цикла (4 гена) и уровень гомоцистеина в плазме крови. Исследовали полиморфизмы фактора F V Leiden, протромбина G 20210, фибриногена (455 G/A), PAI-1, фактора VII, фактора XIII, гена GP Ia/IIa, гена GP IIb/IIIa, а также полиморфизмы генов фолатного цикла (MTHFR C 677, MTHFR 1298, MTR 2756, MTRR 66 A). В результате обследования было выявлено суммарно 1242 мутации указанных генов, которые встречались в различных комбинациях. У каждой женщины регистрировалось от 2 до 8 мутаций в генах, кодирующих факторы гемостаза, и до 4 мутаций в генах, кодирующих фолатный цикл. Максимальное количество комбинаций полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла, зарегистрированных у одной женщины, было 8 из 12 возможных. Гипергомоцистеинемия была выявлена у 65 (20,8 %) обследованных женщин: легкая степень – в 53 (16,9 %), средняя степень – в 12 (3,8 %) случаях, тяжелой степени не было зарегистрировано.

Таким образом, состояние тромбофилии, выявленное у 79,4 % женщин Донецкого региона, беременность у которых осложнилась синдромом потери плода, гестационными и перинатальными осложнениями, является одной из актуальных проблем, и представляет серьезный риск для исхода беременности.

На II этапе обследовано 277 беременных с осложненным акушерским анамнезом и генетической тромбофилией с целью изучения влияния критериальной и некритериальной тромбофилии на клинико-функциональные показатели, состояние гемостаза и исход настоящей беременности, а также состояние новорожденных.

Анализ соматического и репродуктивного здоровья 277 беременных с выявленной генетической тромбофилией показал, что акушерские осложнения в анамнезе у данных пациенток были представлены СПП в 55,2 % случаев, преэклампсией средней и тяжелой степени – в 25,6 %, ЗРП – в 39,4 %, ПОНРП – в 16,6 %, структурными нарушениями в плаценте – в 20,2 %, рецидивирующей угрозой прерывания беременности различного срока – в 57,8 % случаев. При этом, у подавляющего большинства пациенток имели место сочетанные осложнения (73,3 % случаев). У каждой второй пациентки встречались заболевания щитовидной железы (52,7 %) и хронические заболевания ЛОР-органов (46,9 %), в каждом пятом случае – заболевания почек и мочевыводящих путей (22,0 %). Также имелись указания на нейро-циркуляторную дистонию (43,0 %), варикозную болезнь (20,1 %), тромботические эпизоды (13,7 %). Установлено, что у 40,8 % пациенток был отягощен семейный акушерский анамнез и у 34,3 % – семейный сосудисто-тромботический анамнез.

В целом по изучаемой группе у 277 пациенток в составе мультигенных форм тромбофилии критерияльно значимые мутации (F II, F V L, гетерозиготная комбинация F II + F V L) были выявлены в 43,0 % случаев, а в 57,0 % случаев – критерияльно незначимые мутации (FGB, F VII, F XIII A1, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa и PAI-1 + гены фолатного цикла) (Рисунок 2).

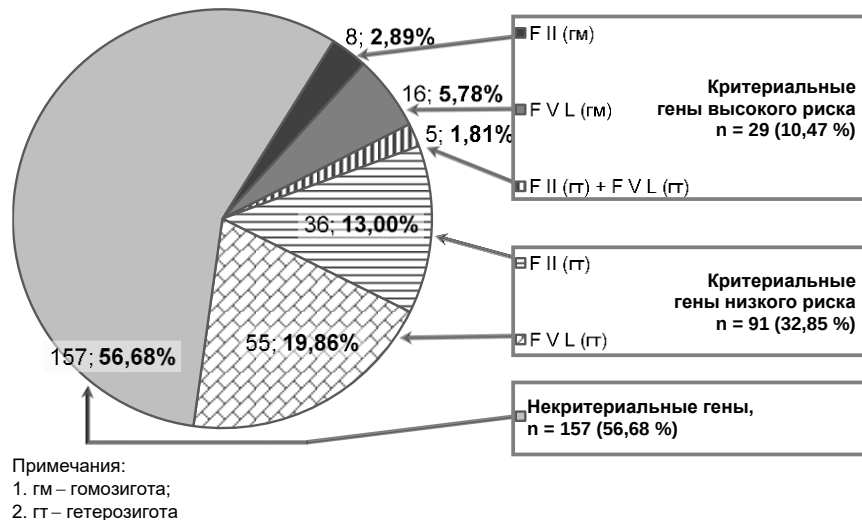


Рисунок 2 – Спектр выявленных критерияльных и некритерияльных генов тромбофилии у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (n = 277)

Некритерияльные гены выбраны ввиду их влияния на различные звенья гемостаза (прокоагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное, фибринолитическое), о функции которых можно судить и в дальнейшем контролировать по данным гемостазиограммы.

Детализация сочетания критерияльных и некритерияльных вариантов генов тромбофилии и фолатного цикла с выявленными осложнениями беременности показала следующее. При СПП наличие F V L (4,9 %), F II (5,4 %) и PAI-1 (53,9 %) в сочетании с MTHFR 677 (36,7 %) и MTR (32,8 %). При преэклампсии несколько чаще регистрировались F V L (9,8 %) и F II (8,8 %), но преобладали PAI-1 (62,8 %), MTHFR 677 (43,1 %) и MTR (38,2 %), и добавился F XIII (39,2 %). У пациенток с ЗРП частота F V L (25,8 %) и F II (9,7 %) была еще выше, чем при вышеописанных осложнениях, но в большинстве случаев выявляли мутации F VII (61,3 %), MTR (58,1 %) и MTHFR 1298 (54,8 %). При структурных изменениях в плаценте содержание F V L (20,9 %) и F II (11,6 %) при MTR (67,4 %), F XIII A1 (51,2 %) и MTHFR 677 (51,2 %), т. е. уровень критерияльных генов регистрировался вдвое чаще. Но самая высокая их частота ассоциирована с сосудистыми нарушениями (F V L (30,0 %) и F II (25,6 %) в сочетании с MTHFR 677 (51,1 %), F XIII A1 (45,6 %) и GP IIb/IIIa (40,0 %)).

У 277 беременных с выявленной генетической тромбофилией наблюдались такие осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии (3,3 %),

острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (5,4 %), тромбоз глубоких вен (9,4 %). В числе сосудистых нарушений были выявлены структурные изменения в плаценте с развитием петрификатов и кальцификатов, отслойкой хориона или плаценты, тромбозом сосудов пуповины (15,5 %).

Степень активации прокоагулянтной системы зависит от наличия коморбидных заболеваний, таких как сахарный диабет (4,0 %), сердечно-сосудистые (58,5 %) и аутоиммунные заболевания (52,7 %), вирусно-бактериальные инфекции (46,9 %), а также наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза (34,3 %). Но наиболее высокий риск тромбоза регистрировался при ассоциации факторов F V L и F II с полиморфизмом PAI-1, GP IIb/IIIa и FGB. При обследовании 277 беременных описываемые мутации встречались в различных комбинациях. Так, на каждую из 204 пациенток с СПП приходились в среднем мутации 4,9 генов плазменно-тромбоцитарного звена и 1,2 – фолатного цикла. На каждую из 102 беременных с преэклампсией – мутации 2,1 генов плазменно-тромбоцитарного звена и 1,4 – фолатного звена. У 31 пациентки с ЗРП – мутации соответственно 2,1 и 1,8 генов плазменно-тромбоцитарного и фолатного цикла. У 43 беременных с выявленными структурными изменениями в плаценте – мутации соответственно 2,4 и 2,1 генов плазменно-тромбоцитарного и фолатного цикла. Согласно полученным нами данным, роль мультигенных тромбофилий заключается в синергизме их влияния на систему гемостаза с появлением акушерских и перинатальных осложнений, которые регистрируются гораздо чаще (87,9 %).

Путем стратификации по типу тромбофилии было сформировано две группы: в группу I КТ были включены 120 беременных с выявленными критериальными генами высокого риска (F V L – монозигота, F II – монозигота, F V L + F II – комплексная гетерозигота) и низкого риска (F V L – гетерозигота, F II – гетерозигота); в группу II НКТ включено 157 беременных с выявленными некритериальными генами, влияющими на различные звенья каскада свертывания крови (в гетеро- и гомозиготе FGB, F VII, F XIII, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa, PAI-1).

В предыдущей беременности наиболее значимыми осложнениями гестационного периода были угроза прерывания беременности в I триместре (35,0 % в группе I КТ и 21,0 % в группе II НКТ, $p > 0,05$), самопроизвольное прерывание беременности до 22 нед. (соответственно в 20,0 % и 17,8 % случаев, $p > 0,05$), дистресс плода (соответственно 21,7 % и 14,0 %, $p > 0,05$), ПЭ средней и тяжелой степени (соответственно 34,2 % и 19,1 %, $p < 0,05$), антенатальная гибель плода (соответственно 15,8 % и 9,6 %, $p > 0,05$). По данным анамнеза установлено, что и критериальная, и некритериальная тромбофилия оказывают одинаково неблагоприятное влияние на течение и исход беременности.

С учетом анамнеза о неблагоприятном исходе предыдущей беременности и наличии высокого или среднего риска мутационного статуса пациенткам группы I КТ с 6–8-й нед. настоящей беременности назначали НМГ в профилактической дозе. Беременным группы II НКТ с 12–14-й нед. гестации также назначали НМГ в профилактической дозе, под контролем показателей гемостазиограммы. С учетом того, что в динамике беременности концентрация Д-димера, как признанного лабораторного маркера тромбонемии, нарастает, было проведено динамическое исследование данного показателя у пациенток сравниваемых групп. В сроке 6–8 нед. данный показатель у беременных групп I КТ и II НКТ не отличается от нормального показателя ($p > 0,05$), однако с 12–14-й нед. гестации, несмотря на профилактические дозы НМГ, в группе I КТ Д-димер имеет тенденцию к увеличению и статистически значимо отличается от значений в группе II НКТ и нормальных показателей ($p < 0,05$). Увеличение дозы НМГ с этих сроков гестации, а также контроль анализа крови на активность фактора анти-Ха позволяет удерживать в пределах допустимых показателей значение Д-димера. Показатель антикоагулянтной активности АТ III в группе I КТ имеет тенденцию к снижению, и в сроке 34–36 нед. составляет 86,0 %, тогда как в группе II НКТ он составляет 108,0 % (норма – 107,0 %). Показатель активности тромбоцитов имеет к концу беременности значительное повышение у беременных группы I КТ, имеющих высокий риск тромбоза, тогда как в группе II НКТ данный показатель был в пределах нормы ($p > 0,05$).

Осложнения в процессе гестации регистрировались у пациенток обеих групп, но существенно чаще – при критерияльной тромбофилии: ПОНРП в группе I КТ была в 15,0 % случаев, а в группе II НКТ в 3,2 % ($p < 0,05$), ПЭ различной степени тяжести – в 20,8 % и в 3,2 % случаев соответственно ($p < 0,05$). ЗРП и дистресс плода достоверно чаще регистрировались в группе с критерияльной тромбофилией (по сравнению с некритерияльной тромбофилией соответственно в 3 и в 4 раза, $p < 0,05$).

Среди других осложнений течения беременности у женщин с некритерияльной тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе стоит отметить снижение самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель с 10,3 % до 3,8 % ($p < 0,05$), структурных изменений в плаценте с 21,8 % до 12,1 % ($p < 0,05$), дистресса плода с 10,3 % до 3,8 % ($p < 0,05$), ЗРП I и II степени с 32,1 % до 15,3 % ($p < 0,05$) в результате применения НМГ.

Анализ исходов настоящей беременности и родов у женщин с различными типами тромбофилии на фоне приема НМГ показал следующее. До 22 нед. беременность прервалась у 10,0 % женщин группы I КТ, в группе II НКТ – в 2,6 раза реже (у 3,8 %, $p < 0,05$), преждевременные роды

жизнеспособными новорожденными зарегистрированы в 20,8 % и 12,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$), внутриутробная гибель плода имела место только у 2 (1,7 %) женщин с высокотромботическим риском (F V L и F II – оба в гомозиготе) в группе I КТ, в группе II НКТ таких случаев не было.

Нами установлено, что применение НМГ у женщин с некритериальной тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе способствовало значительному улучшению перинатальных исходов (96,2 % родов жизнеспособными новорожденными) по сравнению с пациентками с некритериальной тромбофилией, которые не получали дополнительно антикоагулянтную терапию (88,5 %, $p < 0,05$).

Генетическое обследование с выявлением мутаций генов, контролирующих гемостаз и фолатный цикл при различных осложнениях гестационного периода, а также установление вариантов комбинаций различных генов позволило идентифицировать тромбофилию как результат снижения естественной противотромботической защиты, активации тромботических механизмов, или сочетания этих факторов, которая при этом может проявляться нетромботическими эффектами, вызывая акушерские и перинатальные осложнения (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Патогенетическое обоснование алгоритма ведения пациенток с генетической тромбофилией

На текущем этапе исследования была обоснована необходимость скрининга некритериальных генов тромбофилии, не включенных в официальные рекомендации, у женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе, в связи с широким распространением

некритериальной тромбофилии (56,7 %). Полученный эффект от включения НМГ в комплекс терапии диктует необходимость включения данного препарата в официальные рекомендации, поскольку и критериальная, и некритериальная тромбофилии оказывают влияние на течение и исход беременности.

Таким образом, разработанный и внедренный алгоритм ведения женщин с генетической тромбофилией позволил снизить частоту самопроизвольного прерывания беременности до 22 недель в 2 раза при критериальной тромбофилии и в 2,7 раза при некритериальной ее форме ($p < 0,05$), частоту внутриутробной задержки роста плода соответственно в 1,4 раза и в 2,1 раза ($p < 0,05$), а также структурных изменений в плаценте в 1,8 раза ($p < 0,05$), дистресса плода в 2,7 раза ($p < 0,05$) при некритериальной тромбофилии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные генетического обследования с выявлением мутаций генов, контролирующих гемостаз и фолатный цикл при различных осложнениях гестационного периода, а также установленные варианты комбинаций различных генов позволили идентифицировать генетическую тромбофилию у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом как результат снижения естественной противотромботической защиты, активации тромботических механизмов, или сочетания этих факторов, которая при этом может проявляться нетромботическими эффектами, вызывая акушерские и перинатальные осложнения.

Обоснована необходимость скрининга некритериальных генов тромбофилии, не включенных в официальные рекомендации, у женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе, в связи с широким распространением некритериальной тромбофилии (56,7 %). Полученный эффект от включения НМГ в комплекс терапии диктует необходимость включения данного препарата в официальные рекомендации, поскольку и критериальная, и некритериальная тромбофилии оказывают равное влияние на течение и исход беременности.

В исследовании представлен алгоритм ведения женщин с генетической тромбофилией, применение которого позволяет снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и предложено решение актуальной научно-практической задачи современного акушерства – снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с различными типами генетической тромбофилии путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, который позволил снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с генетической тромбофилией.

1. Установлено, что частота встречаемости мультигенных форм генетической тромбофилии у женщин Донецкого региона с отягощенным акушерским анамнезом (синдром потери плода, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) составляет 79,4 %. Отягощенный семейно-тромботический анамнез и отягощенный акушерский анамнез составляют 42,2 % и 30,9 % соответственно.

2. Установлено, что наиболее частыми осложнениями гестационного процесса у беременных с генетической тромбофилией являются: синдром потери плода различного срока гестации – 73,7 %, угроза прерывания беременности – 50,2 %, преэклампсия различной степени тяжести – 36,8 %, изменение эхоструктуры плаценты – 15,5 %, внутриутробная задержка роста плода – 11,2 %.

3. Доказано, что у пациенток с акушерскими потерями в анамнезе и генетической тромбофилией наиболее частым неблагоприятным сочетанием в составе мультигенной тромбофилии являются:

- при синдроме потери плода – полиморфизм гена PAI-1 4G/4G (53,9%), мутация гена MTHFR C 677 (36,7 %) и GP Ia/IIa (30,4 %) и GP IIb/IIIa (24,5 %);

- при преэклампсии – сочетание полиморфизма гена PAI-1 4G/4G (62,8 %) и мутации MTHFR C 677 (43,1 %), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов GP IIb/IIIa (36,3 %), мутация F XIII (39,2 %);

- при синдроме задержки роста плода – F V L (25,8 %), F VII (61,3 %), MTHFR 1298 (54,8 %), MTR (58,1 %), MTHFR C 677 (38,7 %).

- при структурных изменениях в плаценте и наличии сосудистых нарушений – мутации генов F II (соответственно 11,6 % и 25,6 %), F V L (20,9 % и 30,0 %), F XIII (51,2 % и 45,6 %), MTHFR C 677 (51,2 % и 51,1 %), MTR (67,4 % и 33,3 %).

4. Выявлено, что у женщин с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе и генетической тромбофилией распространенность

критериального ее типа составляет 43 %, а некритериального – 57 %. Показано значение экспрессии важнейших некритериальных генов, контролирующих фибринолиз (PAI-1), прокоагулянтное звено (FGB, F VII и F XIII) и функцию тромбоцитов (GP Ia/IIa и GP IIb/IIIa), которые дополнительно влияют на показатели гемостаза, увеличивая риск ВТЭО и развития осложнений гестации.

5. Доказано, что своевременно проведенное в рамках предложенного алгоритма обследование и реабилитация до и во время беременности, и после родов, где базовым является применение НМГ, позволило снизить риск развития осложнений при различных типах тромбофилии:

- самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель – в 2 раза ($p < 0,05$) при критериальной тромбофилии и в 2,7 раза при некритериальной ее форме ($p < 0,05$); внутриутробная задержка роста плода – соответственно в 1,4 и в 2,1 раза ($p < 0,05$), преэклампсия – соответственно в 1,6 и в 5 раз ($p < 0,05$);

- при критериальной тромбофилии показатель внутриутробной гибели плода снизился с 15,8 до 1,7 % ($p < 0,05$);

- при некритериальной тромбофилии снизились показатели частоты преждевременных родов с 24,8 % до 12,1 % ($p < 0,05$) и угрозы прерывания беременности с 50,3 % до 32,5 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом (потери беременности различного срока гестации, антенатальная гибель плода, средне-тяжелые формы преэклампсии, тромбоэмболические эпизоды в анамнезе у женщины и ее родственников I линии родства) показано скрининговое обследование на наличие мультигенной тромбофилии (критериальной и некритериальной).

2. Взятие пациенток с выявленной тромбофилией на диспансерный учет и проведение лечебно-профилактических мероприятий по разработанному алгоритму, который включает 3 этапа оказания медицинской помощи.

3. I этап – обследование, прегравидарная подготовка и планирование беременности:

- Объем исследований: анамнез акушерский, личный и семейный сосудисто-тромботический; клиничко-лабораторное обследование; генетический скрининг; гемостазиологическое обследование; гормональный профиль щитовидной железы, яичников; выявление коморбидных заболеваний.

- Коррекция выявленной соматической, гинекологической патологии, гемостазиологических нарушений.

- Назначение НМГ и антиагрегантов в профилактической дозе при умеренном и высоком тромбогенном риске под контролем маркеров тромбофилии (Д-димер, РКМФ, АЧТВ, агрегация тромбоцитов) и активности анти-Ха-фактора.

4. II этап – профилактика и лечение гестационных осложнений в течение всего рока беременности и родоразрешения:

- Ранняя профилактика осложнений беременности: витаминно-минеральный комплекс; препараты железа; при угрозе прерывания беременности – гестагенные препараты.

- По показаниям – ингибиторы активации тромбоцитов под контролем агрегатограммы до 35–36 нед. включительно; НМГ в профилактической (или лечебной) дозе беременным с высоким или умеренным риском; отмена НМГ – временно при кровомазании, развитии родовой деятельности, за 24 ч до планового родоразрешения с последующим возобновлением через 8–10 ч после родоразрешения под контролем коагулограммы, Д-димера.

- Контроль УЗИ в сроках 10–12, 20–22, 30–32 и 38–40 нед., по показаниям – чаще; КТГ в III триместре 1 раз в 10 дней и по показаниям.

- Дородовая госпитализация в сроке 38–39 нед. (по показаниям – раньше) для решения вопроса о методе родоразрешения.

5. III этап – профилактика осложнений послеродового (послеоперационного) периода:

- Объем исследований: стандартное клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови и др. по показаниям); гемостазиологический контроль в динамике; Д-димер, активность анти-Ха фактора по показаниям на 4–10–14-е сутки и через 30 и 50 дней; УЗИ полости матки.

- Гемостазиологический контроль в динамике + Д-димер на 2-е, 4-е, 10-е и 14-е сутки, а также через 30 и 50 дней.

- Возобновление профилактики тромбоэмболических осложнений – НМГ через 8–10 ч после родоразрешения в дозе 0,3 мл (0,6 мл) однократно в сутки в течение 7–10 дней при нормализации коагулограммы и низком риске ВТЭО, при средне-высоком риске – НМГ в профилактической дозе в течение 6 недель.

- Антибактериальная терапия после оперативного родоразрешения, компрессионное белье.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проблема профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с генетической тромбофилией продолжает оставаться актуальной, поскольку в настоящее время накоплено много знаний, которые позволили выделить их в самостоятельную причину многих акушерских осложнений (синдром потери плода, акушерские массивные кровотечения, преэклампсия, тромбозы глубоких вен и венозная тромбоэмболия).

Однако остается дискуссионным вопрос о целесообразности обследования женщин с потерей предыдущей беременности на некритериальные гены, спектр и количество которых будет достаточно для понимания их влияния на звенья гемостаза, а также о том, какие звенья гемостаза будут наиболее информативны для контроля эффективности лечения. Нет единого протокола диагностики и ведения беременности с генетической некритериальной тромбофилией. Не освещен вопрос о профилактическом назначении НМГ не только с целью предотвращения ВТЭО, но и многих акушерских осложнений, в основе которых лежит мультигенная тромбофилия.

Несмотря на предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий с учетом типа тромбофилии и его высокую эффективность, остаются малоизученными вопросы отбора критериев клинических, гемостазиологических, анамнестических для назначения НМГ и антиагрегантов в профилактической и лечебной дозировке.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР, в которых излагаются основные научные результаты диссертации (статьи):

1. Демина, Т.Н. Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных перинатальных осложнений, их профилактика и лечение (обзор литературы) / Т.Н. Демина, А.А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 73–85. *(Диссертант проанализировала литературные источники, сформулировала выводы.)*

2. Демина, Т.Н. Клинико-анамнестическая характеристика беременных с генетической формой тромбофилии / Т.Н. Демина, А.А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 15–20. *(Диссертант*

провела клиническое исследование, систематизировала и обобщила результаты, сформулировала выводы.)

3. Анализ частоты наследственных форм тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии акушерской патологии / Т. Н. Демина, А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик, И. Л. Босько // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 11–17. *(Диссертант собрала часть клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

4. Роль мультигенной генетической тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла в формировании гестационных и перинатальных осложнений (клинический случай) / Т. Н. Демина, А. Г. Шаповалов, Д. В. Демина, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 81–92. *(Диссертант проанализировала литературные источники, собрала часть клинического материала исследования, провела статистическую обработку результатов, сформулировала выводы исследования.)*

5. Алгоритм ведения пациенток с генетической формой тромбофилии до наступления и во время беременности. Клиническая оценка его эффективности / Т. Н. Демина, А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 10–20. *(Диссертант провела клиническое исследование, обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

6. Тромбогеморрагические осложнения у родильниц с тромбофилией (клинический случай) / Т. Н. Демина, А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 115–123. *(Диссертант собрала часть клинического материала исследования, провела статистическую обработку результатов, сформулировала выводы исследования.)*

7. Демина, Т. Н. Оценка вариантов сочетания генов тромбофилии и фолатного обмена при различной акушерской патологии / Т. Н. Демина, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 5–15. *(Диссертант провела сбор клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

Публикации в нерцензируемых изданиях РФ (статьи):

8. Прегравидарная подготовка, ведение беременности и родов у женщин с генетической тромбофилией / Т. Н. Дёмина, А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи: сборник трудов VI научно-практической конференции. – СПб, 2022 – С. 84–89. *(Диссертант собрала часть клинического материала исследования, провела статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

Тезисы:

9. Акушерские осложнения и наследственные формы тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла / Т. Н. Дёмина, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик, В. К. Чайка // Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (4–7 сентября 2021 г., г. Сочи). – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2021. – С. 17–18. *(Диссертант собрала клинический материал, провела статистическую обработку данных исследования.)*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГП	– антенатальная гибель плода
АТ III	– антитромбин III
АФА	– антифосфолипидные антитела
АФС	– антифосфолипидный синдром
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВА	– волчаночный антикоагулянт
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗРП	– задержка роста плода
КТ	– критерияльная тромбофилия
КТГ	– кардиотокография
НКТ	– некритерияльная тромбофилия
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
ОАА	– отягощенный акушерский анамнез
ПИ	– протромбиновый индекс

ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПЭ	– преэклампсия
РКМФ	– растворимые комплексы мономеров фибрина
СПП	– синдром потери плода
ТГВ	– тромбоз глубоких вен
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиограмма
Эхо-КГ	– эхокардиограмма
APC	– активированный протеин С
GP	– гликопротеин
PAI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1
PC	– протеин С
PS	– протеин S
β 2GPI	– β 2-гликопротеин-I