

DOI 10.31379/2411.2616.16.2.5  
УДК 618.177-06:616.151.5]-089.888.11-06

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО МОНІТОРИНГУ ГЕМОСТАТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ У ПАЦІЄНТОК З ТРОМБОФІЛІЯМИ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ В ПРОТОКОЛАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ**

**Тарабрін О.О.<sup>1</sup>, В.Ф. Кліменкова<sup>2,3</sup>, І.І. Тютрін<sup>2</sup>, Є.О. Борзов<sup>2,3</sup>, Слизович Д.С.<sup>4</sup>,  
Володичев Д.С.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

<sup>2</sup> Федеральна державна бюджетна освітня установа вищої освіти «Сибірський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, Томськ, Росія

<sup>3</sup> Обласне державне автономне управління здорового харчування «Обласний перинатальний центр ім. І.Д. Євтушенко», Томськ, Росія

<sup>4</sup> Федеральна державна автономна освітня установа вищої освіти «Національний дослідницький Томський політехнічний університет», Томськ, Росія

DOI 10.31379/2411.2616.16.2.5  
УДК 618.177-06:616.151.5]-089.888.11-06

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО МОНИТОРИНГА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЯМИ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОТОКОЛАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

**Тарабрин О.А., В.Ф. Клименкова, И.И. Тютрин, Е.А. Борзов, Слизович Д.С.,  
Володичев Д.С.**

**Цель.** Продемонстрировать эффективность мониторинга гемостатического потенциала у пациенток с тромбофилиями при невынашивании беременности в протоколах ЭКО.

**Материалы и методы.** Обследованы 562 беременных женщин с привычным невынашиванием беременности, 370 пациенток находились в протоколах ЭКО, у 226 из них имелись различные формы тромбофилий, 137 из которых осуществлялся персонифицированный мониторинг гемостатического потенциала методом пьезотромбоэластографии на аппарате АРП-01М «Меднорд». Группу сравнения составили 192 условно здоровых беременных женщины.

**Результаты:** Показан диапазон референтных величин гемостатического потенциала здоровых женщин в зависимости от срока гестации. Выявлены три основных типа реакции гемостатического потенциала у пациенток с тромбофилиями. Мониторинг гемостатического потенциала методом пьезотромбоэластографии позволяет выявить нарушения гемостатического потенциала у каждой конкретной пациентки и провести их таргетную коррекцию.

**Заключение:** Персонифицированная прегравидарная подготовка и динамический мониторинг гемостатического потенциала на фоне проводимой терапии в течение всей беременности способствуют благоприятному исходу беременности и рождению жизнеспособных детей в 90% случаев.

**Ключевые слова:** гемостаз, пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, тромбофилия, невынашивание беременности, экстракорпоральное оплодотворение.

DOI 10.31379/2411.2616.16.2.5

UDC 618.177-06:616.151.5]-089.888.11-06

# THE EFFECTIVENESS OF PERSONALIZED MONITORING AND HEMOSTATIC POTENTIAL IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIAS AND MISCARRIAGE OF PREGNANCY IN THE PROTOCOLS OF IN VITRO FERTILIZATION

O. Tarabrin, V. Klimenkova, I. Tyutrin, E. Borzov, D. Slizevich, D. Volodychev

**Purpose.** To demonstrate the effectiveness of monitoring the hemostatic potential in patients with thrombophilia during a miscarriage in IVF protocols.

**Materials and methods.** We examined 562 pregnant women with recurrent miscarriage, 370 patients were in IVF protocols, 226 of them had various forms of thrombophilia, 137 of whom were carried out personalized monitoring of hemostatic potential by piezothromboelastography using the ARP-01M "Mednord" apparatus. The comparison group consisted of 192 conditionally healthy pregnant women.

**Results:** The range of reference values of the hemostatic potential of healthy women was shown, depending on the gestational age. Three main types of hemostatic potential reaction have been identified in patients with thrombophilia. Monitoring of the hemostatic potential by the method of piezothromboelastography makes it possible to identify violations of the hemostatic potential in each specific patient and to carry out the targeted correction.

**Conclusion:** Personalized pregravid preparation and dynamic monitoring of the hemostatic potential against the background of ongoing therapy throughout pregnancy contribute to a favorable pregnancy outcome and the birth of viable children in 90% of cases.

**Keywords:** hemostasis, piezothromboelastography, hemostatic potential, thrombophilia, miscarriage, in vitro fertilization.

**Вступ.** Поширеність безпліддя в сучасному суспільстві за різними оцінками становить від 9% до 15%. У масштабах всього людства це приблизно 87,3 млн сімейних пар, що не залишає сумнівів в соціальній значимості проблеми. Для її вирішення було створено напрямок репродуктивної медицини, основою якого є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). З усього різноманіття сучасних методів ДРТ найбільш актуальним з точки зору цитологічних процесів залишається екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) [1,2].

Настання вагітності в програмах ЕКЗ є лише першим етапом, після якого не менш важливими є завдання виношування вагітності та народження здорової дитини, яка могла бути виписана додому. Тому головним показником ефективності лікування є «take-home baby», що розраховується як відношення числа живих дітей до загальної кількості вагітностей. Цей показник навіть в кращих зарубіжних клініках складає в середньому не більше 30-40% [3,4].

Пацієнтки, у яких вагітність наступила в результаті ЕКО, складають особливу групу, що відрізняється не тільки від вагітних з нормальною репродуктивною функцією, але і від вагітних з тривалим безпліддям в анамнезі. Вони, як правило,

немолодого віку та мають різні генітальні і екстрагенітальні захворювання. Саме тому, перебіг вагітності у пацієнток після ЕКЗ, характеризується високою частотою розвитку акушерської патології та невиношування вагітності [5,6]. Причому, близько 10% жінок зіштовхуються з повторними невдалими результатами. З'явився навіть спеціальний термін - «звичні імплантаційні втрати», під яким розуміють відсутність клінічної вагітності після перенесення мінімум 4 ембріонів хорошої якості в трьох циклах ЕКЗ жінці до 40 років. Існують дані, що материнські тромбофілії можуть бути причиною порушень імплантації внаслідок зниження рецептивності ендометрію [7,8].

Частота тромбофілії, яка може бути як генетичною, так і набутою, в загальній популяції досягає 15-20% [9-10]. Все більше дослідників говорять про взаємозв'язок процесів системи регуляції агрегатного стану крові, системної запальної відповіді і ендотеліальної дисфункції [13,14]. В умовах наявності фонових набутих або генетичних аномалій системи гемостазу, які раніше могли залишатися прихованими, активація процесів коагуляції та системного запалення, в нормі характерна для вагітності, може призводити до декомпенсації рівноваги гемостатичного потенціалу (ГП) і розвитку акушерських та тромбоемболічних ускладнень [15-18].

На сьогоднішній день виявлено широкий поліморфізм генів, які характеризують наявність первинної тромбофілії. Крім того, існують популяційні особливості поліморфізму генів. Більшість первинних та значна частина вторинних тромбофілій діагностуються постфактум, на підставі тромбоемболічного епізоду в анамнезі, двох і більше випадків невиношування вагітності і т.д.. Це відбувається тому, що не існує об'єктивних критеріїв оцінки тромбонебезпечності, комбінації того чи іншого поліморфізму у кожного конкретного пацієнта. Прийнято вважати клінічно значущими наступні тромбофілії: гомозиготна мутація фактора Лейдена, протромбіну, або їх гетерозиготна комбінація, антифосфоліпідний синдром, дефіцит протеїну С або S, антитромбіну III [19,20]. Однак їх наявність, за відсутності соматичних захворювань, факторів ризику, може клінічно не проявлятися. А «менш небезпечний» поліморфізм при наявності супутньої патології, вагітності, хірургічної або анестезіологічної агресії, здатний привести до тромбоемболічних ускладнень. «Звичні імплантаційні втрати» на тлі материнської тромбофілії можуть спостерігатися внаслідок дефектів імплантації заплідненої яйцеклітини через неадекватну реакцію ГП на вагітність [21,22].

Існуючі на сьогоднішній день клоттінгові, імуноферментні, радіонуклідні методи дослідження системи гемостазу, методи визначення фізіологічних антикоагулянтів, тести для дослідження фібринолітичної системи і активації згортання крові, дають лише фрагментарну інформацію, що не дозволяє оцінити стан системи гемостазу, як єдину систему, що функціонує комплексно та тісно всередині своїх ланок [23, 31]. По суті, на сьогоднішній день ми намагаємося отримати уявлення про систему гемостазу у конкретного пацієнта в ситуації напруги і взаємодії всіх функціональних ланок, які відповідають клінічній ситуації, по деяким доступним для визначення тестам, які, як окремі хаотичні та розрізнені шматки мозаїки, не дають уявлення про загальну картину. Використання цитратної плазми, низька чутливість рутинних тестів до дефіциту плазмових факторів згортання, відсутність уніфікації та стандартизації методик в ряді випадків, призводить до несумісних результатів та унеможливорює оцінку істинного стану ГП [24, 32, 35].

Застосування персоніфікованого моніторингу ГП методом п'єзотромбоеластографії (ПТЕГ) дозволяє об'єктивно оцінити зміни судинно-тромбоцитарних, коагуляційних, фібринолітичних, антикоагулянтних ланок системи гемостазу у кожного конкретного пацієнта в умовах поєднання генетичного поліморфізму, індивідуальних особливостей організму і факторів агресії зовнішнього середовища [25, 33].

Поява об'єктивних критеріїв оцінки ГП у пацієнток із тромбофіліями при невиношуванні вагітності дозволить лікарям стратифікувати групи тромбонебезпечних пацієнток, схильних до геморагічних ускладнень, а також виявити більш рідкісні комбінації порушень балансу на різних етапах згортання крові. Крім того, наявність бази даних дасть можливість здійснювати оцінку референтних величин нормальних показників ГП в різних популяційних групах.

Відповідно до сучасних клінічних рекомендацій та протоколів лікування, пропонувані в даний час схеми тромбопрофілактики, що ґрунтуються на бальній оцінці факторів ризику венозного тромбоемболізму, а дози антикоагулянтів пропонується підбирати, орієнтуючись на масу тіла жінки. Лабораторний моніторинг за призначеними антикоагулянтами не передбачений, хоча для деяких категорій пацієнток (ожиріння, тромбофілії високого ризику) обмовляється можливість контролю дози НМГ (низькомолекулярних гепаринів) за допомогою Анти-Ха активності і відзначається, що «рівні Анти-Ха дають лише приблизне уявлення про фактичну концентрацію гепарину і мало або не інформативні щодо профілактики тромбозів» [26-29, 34]. У рекомендаціях по періопераційному веденні хворих, які отримують тривалу антитромботичну терапію, для контролю за нефракціонованим гепарином і НМГ, в тому числі пропонуються глобальні тести оцінки системи гемостазу [30]. Метод ПТЕГ дозволяє проводити персоніфікований моніторинг ГП у кожної конкретної пацієнтки і під контролем проводити їх таргетну корекцію.

**Мета.** Продемонструвати ефективність моніторингу гемостатичного потенціалу у пацієнток із тромбофіліями при невиношуванні вагітності в протоколах ЕКЗ.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконано за участю 562 вагітних жінок зі звичним невиношуванням вагітності, 370 пацієнток перебували в протоколах ЕКЗ, у 226 з них були різні форми тромбофілії, 137 з яких здійснювався персоніфікований моніторинг ГП. Групу порівняння склали 192 умовно здорових вагітних жінок.

Критеріями відбору пацієнток в основну групу служили: звичне невиношування вагітності (2 і більше втрати вагітності в анамнезі); знаходження в протоколі ЕКЗ; наявність спадкової тромбофілії; підписання інформованої згоди.

Всім пацієнткам було проведено ретельне клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження.

Для проведення моніторингу ГП методом ПТЕГ у пацієнток брали 1 мл цільної нестабілізованої венозної крові та протягом 10 секунд ставили в кювету приладу АРП-01М «Меднорд» об'ємом 0,45 мл. Оцінювали всі етапи фібріногенезу: від ініціації до утворення поперечно-зшитого фібрину (ПЗФ): початковий етап коагуляції (ДА, Т1); протеолітичний етап (КТА - константа тромбінової активності, «точка желювання» (ТЖ) – ТЗ – час згортання крові), ІКД - інтенсивність коагуляційного драйву); полімеризаційний етап (інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ); час утворення ПЗФ (Т5); максимальна щільність згустку (МА)); коефіцієнт сумарної протизгортаючої активності (КСПА); інтенсивність ретракції і лізису згустку (ІР/ІЗ).

Дослідження базального фенотипу ГП проводили в природному циклі до вступу в протокол ЕКЗ, до і через 24 години після перенесення ембріона, потім мінімум один раз в кожен триместр вагітності, та в першу добу після пологів. При наявності відхилень ГП, здійснювали їх корекцію, прагнучи досягти референтного діапазону здорових вагітних жінок відповідного терміну гестації.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel і SPSS 15.0. Оцінювалися кількісні дані, представлені у вигляді Ме [LQ; UQ]. Для перевірки статистичних гіпотез про відмінність між досліджуваними групами використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні (де  $p$  - досягнутий рівень значимості).

**Результати.** ГП здорових вагітних жінок на тлі формування синдрому загальної циркуляторної адаптації до вагітності і пологам має ряд особливостей: на тлі структурної (МА) і хронометричної (t5) нормокоагуляції реєструється 90% посилення

тромбінової активності (КТА) на початкових етапах коагуляції та 80% посилення на протеолітичному етапі (ІКД),  $p < 0,001$ . Однак, активація процесу згортання крові компенсаторно супроводжується 95% посиленням сумарної проти-згортаючої активності (КСПА),  $p < 0,001$ , що свідчить про збереження нормального фізіологічного функціонування системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК).

На підставі аналізу базального фенотипу ГП 192-х здорових вагітних жінок, виявлені фізіологічні коливання ГП в залежності від триместру вагітності: в першому триместрі ( $n = 53$ ) спостерігається структурна і хронометрична гіперкоагуляція, у другому ( $n = 68$ ) відзначається структурно-хронометрична гіпокоагуляція, в третьому ( $n = 71$ ) - гіперкоагуляційний зсув на протеолітичному етапі, з хронометричною гіпокоагуляцією на етапах полімеризації і стабілізації згустку (мал. 1).



**Мал. 1.** Базальний фенотип ГП здорових вагітних жінок в залежності від триместру вагітності.

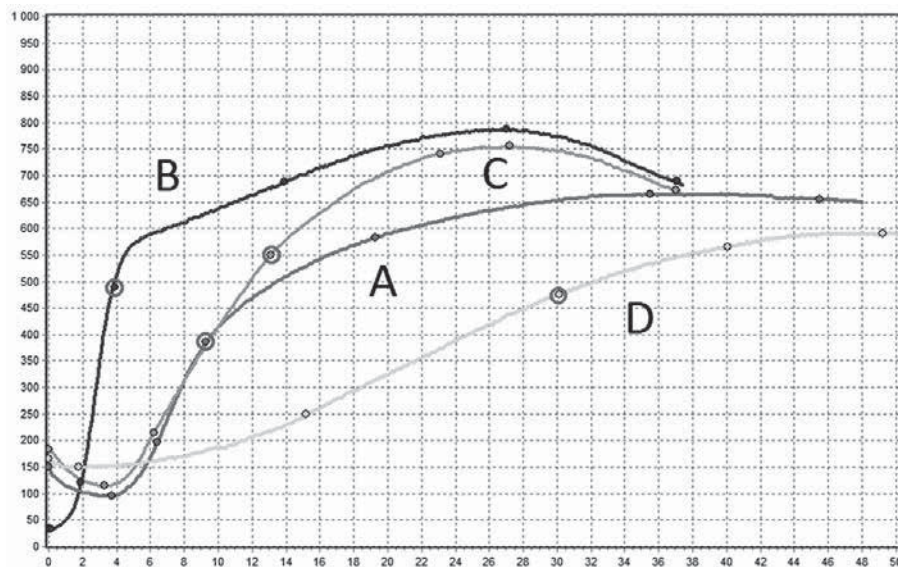
Середній вік жінок основної групи склав  $35 \pm 4,7$ , а групи порівняння -  $26 \pm 3,7$ . Серед 370 обстежених жінок, частота спадкових тромбофілій при звичному невиношуванні вагітності у пацієток, які перебувають в протоколах ЕКЗ, складала 61%. Найбільш часто зустрічалися гомо/гетерозиготна мутація гена MTHFR - 65,1% і поліморфізм гена PAI-63,4%. Поєднання декількох спадкових тромбофілій спостерігалось в 53% випадків.

Незважаючи на велику різноманітність поліморфізму генів і їх варіативного поєднання у кожної конкретної пацієнтки, виявлені три основні типи реакції ГП:

- перша: з наявністю реакції ІКК, хронометричної і структурної гіперкоагуляції, і компенсаторним гіперфібринолізмом, спостерігалась у 75 пацієток (33,2%),
- друга: з відсутністю реакції ІКК, хронометричної і структурної гіперкоагуляції, і компенсаторним гіперфібринолізмом, спостерігалась у 148 пацієток (65,5%),
- третя: з відсутністю реакції ІКК, хронометричної і структурної гіпокоагуляції, спостерігалась у 3 пацієток (1,3%).

НПТЕГ трьох основних типів в порівнянні з нормальною кривою ПТЕГ у здорової жінки в лютеїнову фазу менструального циклу продемонстровані на мал. 2 і в табл. 1.

Важливо ще на етапі прегравідарної підготовки у пацієток з наявністю тромбофілії оцінити базальний фенотип ГП та, при виявленні відхилень в тих чи інших ланках, провести їх таргетну медикаментозну корекцію. При включенні в протокол ЕКЗ жінки із тромбофіліями на тлі медикаментозної гормональної стимуляції суперовуляції, як і жінки без генетичного поліморфізму, демонструють гіпокоагуляційний зсув ПТЕГ. На етапі міграції ембріону у них розвиваються різні варіанти структурної і хронометричної гіперкоагуляції з компенсаторним посиленням протизгортаючої і фібринолітичної активності, що спостерігається і



Мал. 2. А – НПТЕГ здорової жінки (лютеїнова фаза менструального циклу) і характерні типи ГП при тромбофілії: В – перша; С – друга; D – третя

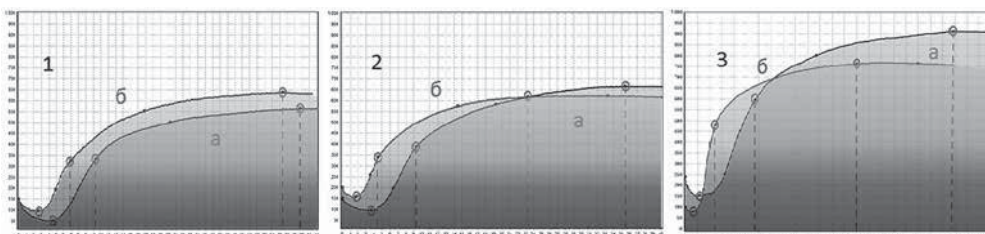
**Таблиця 1.** Типи ГП у пацієнток із тромбофіліями при невиношуванні вагітності в протоколах ЕКЗ, Ме [LQ; UQ]

| Показник | Перший тип (n=75)   | Другий тип (n=148)  | Третій тип (n=3)  |
|----------|---------------------|---------------------|-------------------|
| A0       | 49 [46; 104,4] *    | 167 [132; 202]      | 161 [119; 213]    |
| A1       | - *                 | 125 [104; 178]      | 157 [112; 168] °  |
| T1       | - *                 | 2,6 [1,9; 2,8]      | 1,9 [1,9; 3,2] °  |
| ІКК      | - *                 | 14,7 [8,9; 16,2] ^  | 2,1 [2,0; 2,6] °  |
| КТА      | 49,4 [38,9; 76,6] * | 29,4 [25,7; 32,6] ^ | 7,6 [6,3; 10,5] ° |
| ТЖ       | 3,9 [2,8; 6,7] *    | 9,2 [6,9; 10,8] ^   | 30,5 [28,5; 32] ° |
| ІКД      | 57,4 [36,2; 88,1] * | 26,2 [24; 31,3] ^   | 10,3 [9,5; 14] °  |
| A4       | 687 [570; 752]      | 552 [492; 613]      | 468 [457; 510] °  |
| T4       | 14,3 [11,6; 17,2]   | 13,1 [12,1; 15,5] ^ | 39,9 [35; 40,4] ° |
| ІПЗ      | 17,3 [16,6; 18,5]   | 16 [14,4; 19] ^     | 9,2 [8; 9,6] °    |
| T5       | 26,5 [24,3; 29,7]   | 22,9 [21,2; 27,6] ^ | 40,5 [40; 48,5] ° |
| МА       | 782 [698; 836]      | 565 [632; 717]      | 452 [420; 472] °  |
| ІТЗ      | 29,5 [22,4; 33,8]   | 24,7 [21,6; 28,5] ^ | 9,1 [8,9; 9,8] °  |
| КСПА     | 3,3 [2,2; 4,8] *    | 1,64 [1,28; 2,13]   | 2,4 [2,1; 3,05]   |
| ІРЛЗ     | 9,5 [8,5; 12,5]     | 8,9 [8,8; 11,6] ^   | 1,1 [0,4; 1,2] °  |

Примітка: \* –  $p1 < 0,05$  – статистично значущі відмінності між першим і другим типом; ^ –  $p2 < 0,05$  – -//- між другим і третім типом; ° –  $p3 < 0,05$  – -//- між першим і третім типом.

у пацієнток без тромбофілії як реакція системної запальної відповіді (мал.3). Це свідчить про нормальний розвиток вагітності, а агресивна терапія фізіологічної гіперкоагуляції, що відповідає референтним величинам ГП здорових жінок, на даному етапі може призвести до чергової невдачі.

Стає очевидним, що жінки з наявністю генетичного поліморфізму та виявленими порушеннями ГП, повинні пройти медикаментозну корекцію на прегравідарному етапі перед вступом до протоколу ЕКЗ. Підбір таргетної терапії ендотеліопротекторами, антиагрегантами, антикоагулянтами, інгібіторами фібринолізу повинен здійснюватися на підставі результатів оцінки ГП. Використання формалізованого підходу і призначення однотипної терапії НМГ всім пацієнткам, обумовлює низький відсоток ефективності ЕКЗ. У процесі лікування необхідно також здійснювати моніторинг ГП, оскільки ступінь реакції на препарат у різних пацієнток носить індивідуальний характер. ПТЕГ дозволить підібрати необхід-



**Мал. 3.** ПТЕГ у трьох різних пацієнток з «тромбофілією» до (а) і після (б) міграції ембріона (24ч)

ну дозу і дискретність призначення необхідного препарату або їх комбінації на підставі виявлених порушень ГП. Нами була проведена персоніфікована прегра-відарна підготовка та динамічний моніторинг ГП на тлі проведеної терапії протягом всієї вагітності у 137 пацієнток, що призвело до сприятливого результату вагітності та народження життєздатних дітей в 90% випадків.

**Обговорення.** При настанні вагітності у здорових жінок формування синдрому загальної циркуляторної адаптації організму до вагітності та пологах супроводжується «напругою» згортальної та антизгортальної систем, що дозволяє їм успішно виносити і народити дитину. Пацієнтки з клінічним діагнозом «тромбофілія» за даними проведеного моніторингу ГП мають суто «персоніфікований» характер розладів судинно-тромбоцитарних, коагуляційних, фібринолітичних і антикоагулянтних ланок системи гемостазу. Зрозуміло, що їх своєчасне виявлення і таргетна корекція дозволить значно знизити «звичні імплантаційні втрати». Навпаки, практикується в рутинній практиці акушерів-гінекологів, призначення профілактичних шаблонних доз антикоагулянтів або антиагрегантів, в окремих випадках може не тільки не дати ефекту, а й завдати шкоди. Персоніфікований ж моніторинг ГП на тлі таргетної терапії дозволить знизити відсоток невиношування вагітності в протоколах ЕКЗ у пацієнток із тромбофіліями.

#### **Висновки**

- При настанні вагітності у здорових жінок на тлі формування синдрому загальної циркуляторної адаптації до вагітності та пологах спостерігається гіперкоагуляційний зсув ГП, з компенсаторним посиленням сумарної протизгортаючої і фібринолітичної активності, які підтримують рівновагу ГП та забезпечують успіх імплантації і гестаційного періоду;
- При наявності генетичного поліморфізму зміни ГП носять системний, але суто персоніфікований характер;
- Персоніфікований моніторинг ГП у пацієнток із тромбофіліями дозволяє виявити причини, оцінити тяжкість глибини і характер розладів ГП та привести його до референтного діапазону умовно здорових жінок;
- Персоніфікована таргетна медикаментозна корекція виявлених розладів ГП сприяє зниженню преембріональних втрат, пов'язаних з наявністю тромбофілії у пацієнток, і в кінцевому підсумку призводить до збільшення ефективності ЕКЗ.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. / Polis C. B. та ін. *Human Reproduction*. 2017. Vol.32(5). P. 1064–1074.
2. Лугин И.А., Саранаева Э.Ш. Актуальность методов оплодотворения in vitro, в связи с проблемами бесплодия. *Синергия наук*. 2018. № 19. С. 886–901.
3. Течение беременности и перинатальные исходы после ЭКО. / Новицкая Н. А. та ін. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. № 2. С. 24–30.
4. Квашнина Е.В., Аскеров Р.А., Маясина Е.Н. Take-home baby — критерий оценки качества технологии ЭКО, оценка группы беременных женщин. *Проблемы репродукции*. 2012. № 2. С.68–71.
5. Recurrent implantation failure: definition and management. / Coughlan C. та ін. *Reprod Biomed Online*. 2014. Вип. 28(1). С. 14—38.

6. Simon A., Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril*. 2012. Вип. 97(5). С. 1039—1043.
7. Наследственные и приобретенные тромбофилии: влияние на функциональное состояние эндометрия и яичников (обзор литературы). / Подзолкова Н.М. та ін. *Проблемы репродукции*. 2015. №1. С.26-29.
8. Федорова Е.П., Зароченцева Н.В., Полеско И.В., Малиновская В.В. Этиопатогенез самопроизвольного прерывания беременности: современные концепции. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015. № 2. С. 53-58.
9. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005. Вип. 3(2). Р. 292-9.
10. Eichinger S. Are B vitamins a risk factor for venous thromboembolism? Yes. *J Thromb Haemost*. 2006. Вип. 4(2). Р. 307-8.
11. Генетические факторы в развитии привычного невынашивания беременности: обзор данных мета-анализов. / Трифонова Е.А. та ін. *Акушерство и гинекология*. 2017. Вип. 4. С. 14-20.
12. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008. № 11. С. 25-32.
13. Harris K., Nguyen P., Van Cott E.M. Platelet P1A2 Polymorphism and the risk for thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2008. Вип. 129(2). Р. 282-6.
14. Sibai B.M., Coppage K.H. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. *Clin Perinatol*. 2004. Вип. 31(4). Р. 853-68.
15. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Рук. для врачей. / Макацария А.Д. та ін. Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 1056 с.
16. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. / Simioni P. та ін. *Semin Thromb Hemost*. 2006. Вип. 32(7). Р. 700-8.
17. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005. Вип. 3(2). Р. 292-9.
18. Eichinger S. Are B vitamins a risk factor for venous thromboembolism? Yes. *J Thromb Haemost*. 2006. Вип. 4(2). Р. 307-8.
19. Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И., Фильгус Т.А. Влияние врожденной тромбофилии на беременность и возможность коррекции. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27781> (дата звернения: 12.09.2020).
20. Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В. Невынашивание беременности и «критериальная» тромбофилия. Современный взгляд на проблему. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018. Вип. 2. С. 94-102.
21. Файзулина Д.И., Фаткуллин И.Ф., Илизарова Н.А. Современные возможности таргетной профилактики имплантационной недостаточности эндометрия. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. Вип. 6.
22. Jean M. Connors, M.D. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis.
23. *N Engl J Med*. 2017. Вип. 377. Р. 1177-1187.
24. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь : ООО «Издательство Триада», 2005. 227 с.
25. Тютрин И.И., Удут В.В., Клименкова В.Ф. Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014. Вип. 1. С. 21-25.
26. Тютрин И.И., Удут В.В., Клименкова В.Ф. Функциональное состояние системы гемостаза беременных, по данным «глобального» теста низкочастотной

- пъезотромбоэластографии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014. Вип. 2. С. 61-67.
27. Современные возможности персонифицированной тромбопрофилактики во время проведения протокола вспомогательных репродуктивных технологий и во беременности у женщины с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений. / Сафиуллина С.И. та ін. *Акушерство и гинекология*. 2018. Вип. 4. С. 144-9.
  28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; April 2015. URL: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> (last accessed: 18.09.2016.)
  29. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. / Bates S.M. та ін. *Chest*. 2012. Вип. 141(2, Suppl.). P. 691-736.
  30. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. / Сухих ГТ та ін. *Клинические рекомендации (протокол)*. Утв. МЗ РФ 27 мая 2014 года №15-4\10\2-3792. М.; 2014. 32с.
  31. Периоперационное ведение больных, получающих длительную анти тромботическую терапию. / Заболотских И.Б. та ін. *Анестезиология и реаниматология*. 2013. Вип. 4. С. 4-14.
  32. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? / Tarabrin O.A. та ін. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. Вип. 30. P. 92.
  33. Низькочастотна п'езотромбоэластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостатичних розладів): практичний порадник / Тарабрін О.О., Тютрін І.І., Удут В.В., Тарабрін П.О. Одеса: ПФ «Університетська книга», 2018. 200 стор.
  34. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment / Tyutrin I.I., Uduat V.V., Solov'ev M.A., Tarabrin O.O. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2015. Вип. 5, № 1. P. 44–51.
  35. Состояние системы РАСК у беременных с преэклампсией по данным «глобального теста» низкочастотной пьезотромбоэластографии в экспресс-оценке функционального состояния системы гемостаза / Запорожан В.Н. та ін. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. 2014. № 1/3. С. 5–14.
  36. Спинальная анестезия при оперативном родоразрешении / Запорожан В.М. та ін. Київ, 2013. 320 с.

## REFERENCES

1. Polis, C. B. et al. Thoma M.E. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. *Human Reproduction*, 2017, vol.32(5), pp. 1064–1074.
2. Lugin, I.A., Saranaeva, E.Sh. Relevance of in vitro fertilization methods in connection with the problems of infertility [Aktual'nost' metodov oplodotvoreniya in vitro, v svyazi s problemami besplodiya]. *Sinergiya nauk*, 2018, № 19, pp. 886-901 [In Russ.].
3. Novitskaya, N. A. et al. The course of pregnancy and perinatal outcomes after IVF [Techniye beremennosti i perinatal'nyye iskhody posle EKO]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2005, № 2, pp. 24–30 [In Russ.].
4. Kvashnina, E.V., Askerov, R.A., Mayasina, E.N. Take-home baby – a criterion for assessing the quality of IVF technology, assessment of a group of pregnant women [Take-home baby — kriteriy otsenki kachestva tekhnologii EKO, otsenka gruppy beremennykh zhenshchin]. *Problemy reproduksii*, 2012, №2, pp.68-71 [In Russ.].
5. Coughlan, C. et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*, 2014, vol. 28(1), pp. 14—38.
6. Simon, A., Laufer, N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril*, 2012, vol. 97(5), pp. 1039—1043.

7. Podzolkova, N.M. et al. Hereditary and acquired thrombophilia: impact on the functional state of the endometrium and ovaries (literature review) [Nasledstvennyye i priobretennyye trombofilii: vliyaniye na funktsional'noye sostoyaniye endometriya i yaichnikov (obzor literatury)]. *Problemy reproduksii*, 2015, №1, pp. 26-29 [In Russ.].
8. Fedorova, E.P., Zarochentseva, N.V., Polesko, I.V., Malinovskaya, V.V. Etiopathogenesis of spontaneous abortion: modern concepts [Etiopatogenez samoproizvol'nogo preryvaniya beremennosti: sovremennyye kontseptsii]. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2015, № 2, pp. 53-58 [In Russ.].
9. Den Heijer, M., Lewington, S., Clarke, R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*, 2005, vol. 3(2), pp. 292-9.
10. Eichinger, S. Are B vitamins a risk factor for venous thromboembolism? Yes. *J Thromb Haemost*, 2006, vol. 4(2), pp. 307-8.
11. Trifonova, E.A. et al. Genetic factors in the development of recurrent miscarriage: a review of meta-analyses [Geneticheskiye faktory v razvitiy privychnogo nevyznashivaniya beremennosti: obzor dannykh meta-analizov]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2017, vol. 4, pp. 14-20 [In Russ.].
12. Shevchenko, O. P. Homocysteine and its role in clinical practice [Gomotsistein i yego rol' v klinicheskoy praktike]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2008, № 11, pp. 25-32 [In Russ.].
13. Harris, K., Nguyen, P., Van Cott, E.M. Platelet P1A2 Polymorphism and the risk for thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*, 2008, vol. 129(2), pp. 282-6.
14. Sibai, B.M., Coppage, K.H. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. *Clin Perinatol*, 2004, vol. 31(4), pp. 853-68.
15. Makatsaria A.D. et al. Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: textbook for doctors [Trombogemorragicheskiye oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Ruk. dlya vrachey]. Moscow : OOO «Meditinskoye informatsionnoye agentstvo» publ., 2011. 1056 p. [In Russ.].
16. Simioni, P. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006, vol. 32(7), pp. 700-8.
17. Den Heijer, M., Lewington, S., Clarke, R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*, 2005, vol. 3(2), pp. 292-9.
18. Eichinger, S. Are B vitamins a risk factor for venous thromboembolism? Yes. *J Thromb Haemost*, 2006, vol. 4(2), pp. 307-8.
19. Rudzevich, A.Yu., Kukarskaya, I.I., Filgus, T.A. Influence of congenital thrombophilia on pregnancy and the possibility of correction [Vliyaniye vrozhdennoy trombofilii na beremennost' i vozmozhnost' korrektsii]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2018, vol. 4, URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27781> (last access: 12 september 2020) [In Russ.].
20. Baimuradova, S.M., Sluhanchuk, E.V. Miscarriage and "criterion" thrombophilia. A modern view of the problem [Nevynashivaniye beremennosti i «kriterial'naya» trombofiliya. Sovremennyy vzglyad na problemu]. *Sovremennyye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoy statistiki*, 2018, vol. 2, pp. 94-102 [In Russ.].
21. Fayzulina, D.I., Fatkullin, I.F., Ilizarova, N.A. Modern possibilities of targeted prevention of endometrial implantation insufficiency. *Sovremennyye vozmozhnosti targetnoy profilaktiki implantatsionnoy nedostatochnosti endometriya. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2018, vol. 6 [In Russ.].
22. Jean M., Connors, M.D. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis.
23. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, pp. 1177-1187.
24. Dolgov, V.V., Svirin, P.V. Laboratory diagnostics of hemostasis disorders [Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza]. Tver: "Triada Publishing House" LLC, 2005. 227 p.

25. Tyutrin, I.I., Udut, V.V., Klimenkova, V.F. New technology for evaluating the pharmacodynamics of antiplatelet agents [Novaya tekhnologiya otsenki farmakodinamiki antiagregantov]. *Ekspimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2014, vol. 1, pp. 21-25 [In Russ.].
26. Tyutrin I.I., Udut V.V., Klimenkova V.F. The functional state of the hemostasis system of pregnant women, according to the "global" test of low-frequency piezothromboelastography [Funktsional'noye sostoyaniye sistemy gemostaza beremennykh, po dannym «global'nogo» testa nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2014, vol. 2, pp. 61-67 [In Russ.].
27. Safiullina, S.I. et al. Modern possibilities of personalized thromboprophylaxis during the protocol of assisted reproductive technologies and during pregnancy in a woman with a high risk of venous thromboembolic complications [Sovremennyye vozmozhnosti personifitsirovannoy tromboprofilaktiki vo vremya provedeniya protokola vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy i vo beremennosti u zhenshchiny s vysokim riskom venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2018, vol. 4, pp. 144-9 [In Russ.].
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; April 2015. URL: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> (last access: 18 September 2016).
29. Bates, S.M. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, vol. 141(2, Suppl.), pp. 691S-736S.
30. Sukhikh, G.T. et al. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology [Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy v akusherstve i ginekologii. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol)]. *Clinical guidelines (protocol)*. Approved. Ministry of Health of the Russian Federation on May 27, 2014 No. 15-4 \ 10 \ 2-3792. M.; 2014.32s. [In Russ.].
31. Zabolotskikh, I.B. et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy [Perioperatsionnoye vedeniye bol'nykh, poluchayushchikh dlitel'nuyu antitromboticheskuyu terapiyu]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 2013, vol. 4, pp. 4-14 [In Russ.].
32. Tarabrin, O.A. et al. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*, 2013, vol.30, pp. 92.
33. Tarabrin O.O., Tyutrin I., Udut V.V., Tarabrin P. O. Low-frequency p'ezothromboelastography of whole blood (algorithms for diagnostics and correction of hemostatic disorders): a practical handbook. Odesa: PF «Universytets'ka knyha», 2018. 200 p. [In Ukr.].
34. Tyutrin I.I., Udut V.V., Solov'ev M.A., Tarabrin O.O. New technology of oral anticoagulants pharmacodynamics (acting) assessment. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2015, vol. 5, № 1, pp. 44-51.
35. Zaporozhan, V.N. et al. The state of the RASC system in pregnant women with preeclampsia according to the "global test" of low-frequency piezothromboelastography in the rapid assessment of the functional state of the hemostasis system [Sostoyaniye sistemy RASK u beremennykh s preeklampsiyey po dannym «global'nogo testa» nizkochastotnoy p'yezotromboelastografii v ekspres-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sistemy gemostaza]. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2014, № 1/3, pp. 5-14 [In Russ.].
36. Spinal anesthesia during operative delivery [Spinal'naya anesteziya pri operativnom dorozhreshenii] / Zaporozhan V.M. et al. Kyiv, 2013. p. 320. (In Russ.).

Надійшла до редакції 26.08.2020

Рецензент член-кореспондент НАМН України,

д-р мед. наук, проф. В. І. Черній,

дата рецензії 01.09.2020