

# Тромбофилии и акушерские осложнения

В.А. Заболотнов, О.О. Хватова, Я.П. Сегедина

Житомирский медицинский институт

В данной статье рассмотрены вопросы взаимосвязи тромбофилий с акушерскими осложнениями.

У женщин с привычным невынашиванием не следует выполнять скрининг на наследственную тромбофилию. При привычном невынашивании женщины должны пройти скрининг перед наступлением беременности или на ранних сроках для обнаружения антифосфолипидных антител. Положительные результаты скрининга являются показанием для назначения низкомолекулярного гепарина (НМГ) и ацетилсалициловой кислоты. Женщин с ЭКО целесообразно обследовать на наследственную тромбофилию и проводить терапию НМГ. Не следует также проводить оценку врожденной тромбофилии у женщин с невынашиванием, с наличием в анамнезе рождения ребенка с задержкой роста, преэклампсией и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

**Ключевые слова:** тромбофилии, антифосфолипидный синдром, акушерские осложнения, невынашивание.

Последние десятилетия характеризовались активным изучением тромбофилических состояний и их влиянием на течение беременности, послеродового периода.

Гемостаз представляет собой сбалансированное взаимодействие клеток крови, сосудистой сети, белков плазмы и молекулярных веществ.

**Тромбофилии** (повышенная склонность к тромбозам) представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах.

Тромбофилии связаны с тромбоэмболическими осложнениями, так как существует сильная связь между врожденными тромбофилиями и венозной тромбоэмболией, что делает обнаружение этих мутаций логической целью для стратегий профилактики (таблица) [1].

В данной статье внимание будет сконцентрировано на рассмотрении взаимосвязи тромбофилии с акушерскими осложнениями и не будут подробно освещены вопросы, связанные с риском венозных тромбоэмболий (ВТЭ).

Ряд ретроспективных исследований на небольшом клиническом материале показал взаимосвязь врожденных тромбофилий и возникновения акушерских осложнений. В то же время большинство проспективных исследований установили отсутствие связи между врожденными тромбофилиями и акушерскими осложнениями.

Спорно существование связи между врожденными тромбофилиями и маточно-плацентарным тромбозом, которые приводят к неблагоприятным результатам, таким, как потеря

плода, преэклампсия, ограничение роста плода и отслойка плаценты. Но эта возможная ассоциация привела к увеличению скрининга врожденных тромбофилий во время беременности, хотя не было подтверждения преимуществ лечения низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [1].

Долгосрочная терапия НМГ может быть связана с остеопенией. Добавка витамина D, кальция во время беременности может снизить риск терапии НМГ, вызывающей остеопороз. Наиболее частыми побочными эффектами гепарина являются кровотечения, остеопороз и индуцированная гепарином тромбоцитопения. Общим побочным эффектом является раздражение кожи в месте инъекции [3,4].

Согласно руководству Королевского колледжа акушеров и гинекологов «Исследование и лечение пар с рецидивирующим выкидышем в первом и втором триместрах», повторный выкидыш (привычное невынашивание) определяется как потеря трех или более последовательных беременностей, встречается у 1% пар [5].

Выкидыш (роды) до 24 нед беременности (II триместр) регистрируют у 1–2% беременных [6].

В Украине привычный аборт (привычный выкидыш) определяется как последовательные две или более беременностей, которые закончились самопроизвольным выкидышем [7].

Самопроизвольный аборт происходит без каких-либо внешних вмешательств. Если самопроизвольный аборт у женщины повторяется более 2 раз, его называют привычным [8].

Следует выделить основные ошибки, которые допускают медицинские работники при ведении беременных, подозревая у них наличие врожденной тромбофилии:

- сегодня не рекомендуется проведение рутинного скрининга на тромбофильные дефекты женщинам без невынашивания и суспекного анамнеза по ВТЭ;
- устанавливают диагноз тромбофилии не на основании международных классификаций, а основываясь на выявлении факторов, не имеющих ни клинического, ни прогностического значения;
- устанавливают диагноз тромбофилии без указания ее характера и степени тяжести;
- при отсутствии семейного анамнеза тромбоза и личной истории тромбоза назначают лечение НМГ, основываясь на некорректных данных лабораторного обследования;
- наблюдается необоснованно широкое и агрессивное назначение НМГ.

Выделяют две основных группы состояний (заболевание), которые манифестируют повышенным свертыванием крови (тромбофилией), – антифосфолипидный синдром и

**Распространенность генетических дефектов [2]**

Показатель	Случай ВТЭ, %	Повторение ВТЭ, %	Обычное население	Относительный тромбофилический риск
Активированный протеин С (Фактор V Лейден – FVL)	20	40–50	3–7	3–7 гетерозиготный 50–100 гомозиготный
Протромбин G20210A мутация	3–8	15–20	1–3	5
Дефицит антитромбина	1–2	2–5	0,02–0,04	6–10
Дефицит С-протеина	2–5	5–10	0,2–0,5	2
Дефицит S-протеина	1–3	5–10	0,1–1	

врожденные тромбофилии. Эти состояния нельзя объединять. Большинство ошибок и недопониманий связано с тем, что объединяют такие состояния, как антифосфолипидный синдром и врожденные тромбофилии.

В руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов среди факторов риска привычного невынашивания отдельно выделены АФС и наследованные тромбофильные дефекты [9]:

1. Эпидемиологические факторы
2. Антифосфолипидный синдром
3. Генетические факторы
4. Анатомические факторы
5. Врожденные пороки развития матки
6. Истмико-цервикальная недостаточность
7. Эндокринные факторы
8. Иммунные факторы
9. Инфекционные агенты
10. *Наследованные тромбофильные дефекты*

Антифосфолипидный синдром и наследованные тромбофильные дефекты в связи с их различным патогенезом необходимо рассматривать отдельно друг от друга.

### Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к ассоциации между антифосфолипидными антителами – волчаночным антикоагулянтом, антикардиолипиновыми антителами и антителами анти- $\beta_2$ -гликопротеина-1, вызывая неблагоприятный исход беременности или сосудистый тромбоз [10, 11].

Неблагоприятные исходы беременности включают [9]:

- Три или более последовательных выкидыша до 10 нед беременности
- Одну или несколько морфологически нормальные плодные потери после 10-й недели беременности
- Одни или несколько преждевременных родов до 34-й недели беременности из-за плацентарного заболевания.

Крайне важно понимать механизмы, с помощью которых антифосфолипидные антитела вызывают осложнения у беременных:

*I. Нетромботические* эффекты антифосфолипидных антител включают в себя торможение трофобластической функции и дифференцировки [12–16], активацию путей комплемента на границе между матерью и плодом, приводящую к локальному воспалительному ответу [17]. Патологическое влияние антифосфолипидных антител проявляется уже в I триместре беременности.

*II. Тромботические* эффекты антифосфолипидных антител, связанных с нарушением гемостаза в более поздних случаях, – тромбоз маточной плацентарной сосудистой системы [18–20]. Проявление тромботических эффектов следует ожидать после завершения инвазии трофобласта, то есть не ранее 17–19 нед беременности.

Диагностические критерии АФС (критерии Sapporo 1999, адаптированные в 2006 г.):

*Клинические:*

Сосудистые тромбозы

Неблагоприятные исходы беременности.

*Лабораторные:*

Волчаночный антикоагулянт

Антикардиолипиновые антитела (>40 GPL или MPL, или > 99-го перцентиля)

Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 (> 99-го перцентиля).

Крайне важно, что диагноз устанавливают, когда обнаружен один или более видов антител и исключительно после двукратного обследования с интервалом в 12 нед [21]!

О взаимосвязи АФС и невынашивания убедительно свидетельствует то, что антифосфолипидные антитела присутствуют у 15% женщин с рецидивирующим выкидышем [22].

Для сравнения – распространенность антифосфолипидных антител у женщин с акушерской историей низкого риска составляет менее 2% [23, 24].

У женщин с рецидивирующим выкидышем, связанным с антифосфолипидными антителами, уровень рождаемости при беременности без фармакологического вмешательства, как сообщается, составляет всего 10% [25].

*Рекомендуемые обследования пар с повторным выкидышем в I и II триместрах беременности*

Все женщины с рецидивирующим выкидышем I триместра беременности и всеми женщинами с одним или несколькими выкидышами II триместра должны пройти скрининг перед наступлением беременности для обнаружения антифосфолипидных антител.

Для диагностики АФС обязательно, чтобы у женщины было два положительных теста (с интервалом не меньше чем через 12 нед) для выявления антител волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител к классу иммуноглобулина G и/или иммуноглобулина M, присутствующего в среднем или высоком титре более 40 г/л или мл/л, или выше 99-го перцентиля [26].

Беременным с АФС для предотвращения привычного выкидыша следует назначить лечение с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (150 мг) и гепарин.

В мета-анализе [27] рандомизированных контролируемых исследований были рассмотрены результаты различных методов лечения, включая ацетилсалициловую кислоту, стероиды, внутривенный глобулин и гепарин, для улучшения исхода беременности у женщин с рецидивирующим выкидышем, связанным с антифосфолипидными антителами.

В этом мета-анализе установлено, что единственная комбинация лечения, которая приводит к значительному увеличению коэффициента рождаемости среди женщин с АФС, – это ацетилсалициловая кислота плюс НМГ.

Эта комбинация лечения снижает показатель выкидыша на 54% (ацетилсалициловая кислота плюс НМГ по сравнению с только ацетилсалициловой кислотой: 0,46 PP; 95% ДИ: 0,29–0,71).

Ни кортикостероиды, ни внутривенная терапия иммуноглобулинами не улучшают уровень рождаемости у женщин с привычным выкидышем, связанным с антифосфолипидными антителами, по сравнению с другими формами лечения. Их использование может спровоцировать значительную заболеваемость матери и плода.

### Наследованные тромбофильные дефекты

Состояния, которые относятся к врожденным тромбофилиям, ограничены пятью факторами:

- 1) фактор V Лейден (FVL)
- 2) протромбин G20210A
- 3) дефицит антитромбина
- 4) дефицит протеина C
- 5) дефицит протеина S.

Их патогенетическое значение различно. Поэтому в классификации тромбофилий выделяют состояния, когда риск осложнений высокий – *важные тромбофилии* и когда риск осложнений не столь существенен – *малые тромбофилии*.

**Классификация наследованных тромбофильных дефектов**

*Важные тромбофилии*

1. Дефицит антитромбина
2. Гомозиготы для фактора V Лейден (FVL)
3. Гомозиготы для протромбина G20210A
4. Сочетание гетерозигот для FVL и PTM.

*Малые тромбофилии*

1. Гетерозиготы для фактора V Лейден (FVL)

2. Гетерозиготы для протромбина G20210A
3. Дефицит протеина С
4. Дефицит протеина S.

Следует обратить внимание на то, что ни в одном руководстве не рассматриваются как наследованные тромбофильные дефекты:

- F7 (фактор VII свертывания крови);
- F13A1 (фактор XIII свертывания крови);
- FGV – фибриноген (фактор I свертывания крови);
- Серпин 1 (PAI-1);
- ITGA2- $\alpha_2$ -интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену);
- Ген ITGA2;
- Полиморфизм гена ITGA2;
- ITGB3- $\beta$ -интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена);
- Ген ITGB3.

Исследование этих показателей – трата времени и средств. Они не имеют прогностического и клинического значения.

Из-за отсутствия связи между гетерозиготностью или гомозиготностью для полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и любых неблагоприятных исходах беременности, включая любой повышенный риск венозной тромбоэмболии, скрининг либо с помощью анализа мутации MTHFR, либо на уровень гомоцистеина не рекомендуется [1].

В современном акушерстве существуют два подхода в отношении тромбофилий. Большинство ученых во всем мире не видят связи тромбофилии с акушерскими осложнениями – в Ассоциации Материнско-фетальной медицины (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2014) [26], Американском колледже акушеров и гинекологов (ACOG) [1], Европейском обществе репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2017) [28]. Существует также несколько иной подход, изложенный в руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2011, 2017) [9]. Важно всестороннее рассмотрение обоих подходов.

В руководстве Королевского колледжа акушеров и гинекологов [9] указано, что врожденные тромбофилии были замечены как возможная причина при повторных выкидышах и осложнениях во второй половине беременности с предполагаемым механизмом, являющимся тромбозом маточно-плацентарного кровообращения.

В мета-анализе [11] из 16 исследований, посвященных случайным исследованиям, сообщалось, что переносчики мутации фактора V Лейден или протромбина имеют двойной риск повторного выкидыша по сравнению с женщинами без этих тромбофильных мутаций.

В то время как мета-анализы и ретроспективное когортное исследование выявили связь между наследованными тромбофилиями и потерей беременности в I триместре [29–30], проспективные когортные исследования не обнаружили никакой связи между врожденными тромбофилиями и потерей плода.

При этом отмечается, что мощных проспективных данных об исходе нелеченых беременностей у женщин с наследственными тромбофилиями недостаточно. В шести небольших исследованиях [31] наследственных тромбофилий не сообщалось о неблагоприятном воздействии на коэффициент рождаемости у женщин с рецидивирующим выкидышем.

Эффективность тромбопрофилактики во время беременности у женщин с рецидивирующим выкидышем I триместра беременности, врожденной тромбофилией не оценивалась в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. Считают, что недостаточно доказательств для оценки влияния гепарина на беременность, чтобы предот-

вратить рецидивирующий выкидыш триместра, связанный с врожденной тромбофилией.

Рекомендуемые обследования пар с повторным выкидышем в I и II триместрах беременности [9]:

- Тромбопрофилактика акушерских осложнений у женщин с тромбофилией и повторным выкидышем I триместра не проводится и требует дальнейшего изучения.
- Женщины с выкидышем II триместра должны быть скринированы на наследственные тромбофилии, включая:
  - мутацию фактора V Лейден,
  - фактор II (протромбин),
  - протеин S.

В руководстве Американского колледжа акушеров и гинекологов определено, что тестирование на врожденную тромбофилию у женщин, у которых была рецидивирующая потеря плода или отслойка плаценты, не рекомендуется, потому что неясно, снижает ли антикоагулянтная терапия частоту рецидивов. Авторы руководства считают, что недостаточно доказательств для скрининга или лечения женщин с врожденными тромбофилиями и акушерскими историями, которые включают такие осложнения, как СЗРП или преэклампсия [1].

Скрининг не рекомендуется женщинам с историей рецидивирующей или нерегулярной ранней потери плода, ПОНРП, ограничения роста плода или преэклампсии из-за отсутствия доказательств причинно-следственной связи и / или отсутствия доказательств того, что введение антикоагулянтных препаратов эффективно в улучшении исхода беременности [32].

Результаты мета-анализа исследований, сравнивающих НМГ и отсутствие НМГ в предотвращении привычного невынашивания у женщин с врожденной тромбофилией (n=583), не показали эффективности применения НМГ [33]. Так, частота невынашивания у женщин с врожденной тромбофилией и применявших НМГ составила 86,5%, а в группе женщин с врожденной тромбофилией, не применявших гепарин, – 86,2%. Вывод: женщинам с привычным невынашиванием не следует проводить тестирование на врожденную тромбофилию и они против использования НМГ, чтобы предотвратить привычную потерю беременности (как до 10 нед, так и после 10 нед беременности).

Медицинские работники в исследовании ALIFE не скринировали на тромбофилию перед отбором пациентов. Обследованы 364 женщины с невынашиванием беременности в ранних сроках. Из этих женщин у относительно небольшого количества – 16% диагностировали тромбофилию. Результаты свидетельствуют, что показатели рождаемости не различались среди трех исследуемых групп. Уровень рождаемости составил: 54,5% – у использовавшим ацетилсалициловую кислоту плюс надропарин; 50,8% – у использовавших только ацетилсалициловую кислоту; 57,0% – у использовавших плацебо. Вывод: исследование не продемонстрировало влияние этих трех видов терапии тромбофилии на сроки родов [34].

Дородовая профилактика дальтепарином не снизила частоты потери беременности или связанных с плацентой осложнений, но незначительно повысила частоту кровотечений [35].

В рекомендациях Ассоциации Материнско-фетальной медицины (Society for Maternal-Fetal Medicine, 2014) однозначно указано: не выполняйте оценки врожденной тромбофилии у женщин с историей потери беременности (вынашивания), внутриутробного ограничения роста (СЗРП), преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [26].

Научные данные, подтверждающие причинную связь между полиморфизмами метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) или другими распространенными врожденными тромбофилиями и неблагоприятными исходами беременно-

сти, такими, как периодическая потеря беременности, тяжелая преэклампсия и СЗРП, отсутствуют [26].

Данные многонационального открытого рандомизированного исследования продемонстрировали: дородовая профилактика дальтепарином не снизила частоты возникновения венозной тромбоэмболии, потери беременности или связанных с плацентой осложнений, но незначительно повысила частоту кровотечений [35].

Отдельно следует остановиться на *вопросе тромбофилии у женщин с ЭКО*.

Скрининг не рекомендуется для пар с ЭКО. Более того, врожденные тромбофилии были связаны с более высокими коэффициентами рождаемости после вспомогательных репродуктивных технологий, что свидетельствует об усиленной имплантации, связанной с тромбофилией [36–38].

В другом исследовании проведенный мета-анализ по ассоциации между результатами оплодотворения *in vitro* и врожденными тромбофилиями не выявил существенных различий в количестве циклов ЭКО у женщин-носителей и не мутационных носителей [39]. Авторы заключили, что врожденные тромбофилии не влияли на имплантацию эмбрионов.

Европейское общество репродукции человека и эмбриологии в ноябре 2017 года дало четкие рекомендации по ведению женщин с привычным невынашиванием [28].

Для женщин с привычным невынашиванием предлагают не скринировать наследственную тромбофилию. Если имеются дополнительные факторы риска для наследственной

тромбофилии (например, члены семьи с наследственной тромбофилией или предыдущие ВТЭ), можно рассмотреть проведение скрининга. Из-за физиологических изменений уровень маркеров тромбофилии увеличивается или уменьшается во время беременности. Правильная интерпретация результатов и диагностика наследственной тромбофилии возможна для фактора мутации ДНК V Лейден и протромбина 20210A, но может быть проблематичным для антипротромбина, протенна С и, прежде всего, протенна S. Поэтому рекомендуется, если он показан, отложить проведение скрининга на наследственную тромбофилию на 6 нед после потери беременности [28].

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с привычным невынашиванием не следует выполнять скрининг на наследственную тромбофилию.

2. При привычном невынашивании женщины должны пройти скрининг перед наступлением беременности или на ранних сроках для обнаружения антифосфолипидных антител. Положительные результаты скрининга являются показанием для назначения НМГ и ацетилсалициловой кислоты.

3. Женщин с ЭКО целесообразно обследовать на наследственную тромбофилию и проводить терапию НМГ.

4. Не следует проводить оценку врожденной тромбофилии у женщин с невынашиванием, с наличием в анамнезе рождения ребенка с задержкой роста, преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

## Тромбофілії та акушерські ускладнення

**В.О. Заболотнов, О.О. Хватова, Я.П. Сегедіна**

У даній статті розглянуто питання взаємозв'язку тромбофілії з акушерськими ускладненнями.

У жінок зі звичним невиношуванням не слід проводити скринінг на спадкову тромбофілію. При звичному невиношуванні жінки повинні пройти скринінг перед настанням вагітності або на ранніх термінах для виявлення антифосфоліпідних антитіл. Позитивні результати скринінгу є показанням для призначення низькомолекулярного гепарину (НМГ) і ацетилсалицилової кислоти. Жінок з ЕКО недоцільно обстежувати на спадкову тромбофілію і проводити терапію НМГ. Не слід також проводити оцінювання вродженої тромбофілії у жінок з невиношуванням, з наявністю в анамнезі народження дитини із затримкою росту, преєклампсії і передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

**Ключові слова:** тромбофілії, антифосфоліпідний синдром, акушерські ускладнення, невиношування.

## Thrombophilia and obstetric complications

**V.A. Zabolotnov, O.O. Khvatova, Y.P. Shehedina**

This article discusses the relationship of thrombophilia with obstetric complications.

In women with habitual miscarriage, do not perform screening for hereditary thrombophilia. With habitual miscarriage, women should undergo screening before pregnancy to detect antiphospholipid antibodies. Positive screening results are an indication for the appointment of LMWH and aspirin. Women with IVF do not investigate for hereditary thrombophilia and do not do LMWH therapy. Do not perform an assessment of congenital thrombophilia in women with miscarriage, with a history of childbirth with FGR, pre-eclampsia and premature detachment of the normally located placenta.

**Key words:** thrombophilia, antiphospholipid syndrome, obstetric complications, miscarriage.

## Сведения об авторах

**Заболотнов Виталий Александрович** – Житомирский медицинский институт, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (0412) 43-08-91

**Хватова Ольга Александровна** – Житомирский медицинский институт, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (0412) 43-08-91

**Сегедина Янина Петровна** – Житомирский медицинский институт, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15; тел.: (0412) 43-08-91

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Practice Bulletin Inherited Thrombophilias in Pregnancy ACOG Vol. 122, No. 3, September 2013.
- Salwa Khan, Joseph D Dickerman Thromb J. 2006; 4: 15. Hereditary thrombophilia.
- Ariel Many, MD and Gideon Koren, Can Fam Physician. 2005 Feb 10; 51(2): 199–201.
- Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Dec; 19(6):573-7.
- Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet 1990;336:673–5.
- Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. Am J Obstet Gynecol 2005;192:240–6.
- Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності».
- Методичні вказівки для викладачів вищих медичних навчальних закладів / Венцківський Б.М., Камінський В.В., Грищенко В.І., Жилка Н. Я., Сенчук А.Я., Астахов В.М. та ін. – К.: «Чайка-Всесвіт», 2009. – 380 с.
- The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Firsttrimester and Second-trimester Miscarriage Green-top Guideline No. 17 April 2011.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309–11.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295–306.
- Lyden TW, Vogt E, Ng AK, Johnson PM, Rote NS. Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human

- placental trophoblast. *J Reprod Immunol* 1992;22:1–14.
13. Di Simon N, De Carolis S, Lanzone A, Ronisvalle E, Giannice R, Caruso A. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta* 1995;16:75–83.
  14. Sthoeger ZM, Mozes E, Tartakovsky B. Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6464–7.
  15. Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, Hirano T, Mori T, Rote NS. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997;56:50–8.
  16. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:23–30.
  17. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Activation of complement mediates antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *Lupus* 2003;12:535–8.
  18. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, Vermylen J, Van Assche A, Renaer M. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:829–34.
  19. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:179–86.
  20. Peaceman AM, Rehnberg KA. The effect of immunoglobulin G fractions from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1403–6.
  21. Miyakis, et al., *J.Thromb.Haemost.*, 2006; 4: 295-306.
  22. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, et al. Antiphospholipid antibodies and beta-2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
  23. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369–73.
  24. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical association. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:909–13.
  25. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10:3301–4.
  26. Five Things Physicians and Patients Should Question Released February 3, 2014 (Items 1–5); Released February 1, 2016 (Items 6–10).
  27. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002859.
  28. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology Recurrent Pregnancy Loss November 2017.
  29. de Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990;5:519–28.
  30. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
  31. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:58–62.
  32. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium RCOG Green-top Guideline No. 37a April 2015.
  33. Leslie Skeith, Marc Carrier, Risto Kaaja et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia *Blood* 2016 127:1650-1655.
  34. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;362:1586-1596.
  35. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1673–1683.
  36. Le Bouteiller P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there? *Am J Reprod Immunol* 2008;59:401–6.
  37. Kaandorp SP, van Mens TE, Middeldorp S, et al. Time to conception and time to live birth in women with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2014; 29:1146.
  38. Steinvil A, Raz R, Berliner S, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost* 2012; 108:1192.
  39. Xiaofang Tan, Zhenbo Yu, Jun Sao, et al. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Aug; 33(8): 1093–1098.

Статья поступила в редакцию 17.01.2019

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»  
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

## УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI) СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

**CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.**

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

**Адрес для переписки:** ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

**Контактный телефон редакции** +38 044 498-08-80

**Сайт** [www.med-expert.com.ua](http://www.med-expert.com.ua)

**e-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

**Контактное лицо:** Шейко Ирина Александровна