

На правах рукописи



Лебедева Екатерина Игоревна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА
ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ ПОТЕРЕЙ ПЕРВОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
И ГИПОФИБРИНОЛИЗОМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Яворская Светлана Дмитриевна

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Момот Андрей Павлович

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пасман Наталья Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФАГОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Ведущая организация: Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.002.03 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на интернет-сайте www.asmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент



Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Невынашивание беременности остается одной из нерешенных проблем современного практического акушерства (Доброхотова Г.М., 2016; Пустотина О.А., 2016; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Farquharson R.G., Stephenson M.D. et al., 2017; Bardos J., Hercz D. et al., 2018). В настоящее время эпидемиология привычного невынашивания определена как 2-5% в популяции (Шалина Р.И., 2015; Батрак Н.В., Малышкина А.И. и соавт., 2016; Трунова А.В., 2018). В исследованиях последних лет убедительно продемонстрировано, что данная патология отрицательно влияет не только на репродуктивное здоровье женщин, но и приводит к психоэмоциональным расстройствам, снижению трудоспособности и качества жизни, социальной дезадаптации, увеличению числа расторжения браков, что выделяет проблему невынашивания беременности из чисто медицинской, преобразуя её в социальную и экономическую (Трунова А.В., 2018; Захарова Е.Ю., 2017).

Известно, что первичная потеря беременности увеличивает риск повторного выкидыша, а каждая новая потеря значимо снижает шанс благополучного исхода следующей беременности (Протопопова Н.В., 2016; Кравченко Е.Н., 2019; Green D.M. et al., 2019). Отсутствие патогенетически обусловленных лечебно-профилактических мер после первой потери беременности повышает риск повторных репродуктивных потерь (Shi X., Xie X. et al., 2017; ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group, 2019).

Этиология ранних репродуктивных потерь многофакторная (Доброхотова Г.М., 2016; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2019; Mateo-Sáñez H.A., Mateo-Sáñez E. et al., 2016; Hong Li Y., Marren A., 2018), и как правило исход каждой беременности обуславливает сочетание нескольких патологических предикторов (Оганов Р.Г., Денисов И.Н. и соавт., 2017; Игитова М.Б., 2018), число которых с каждой потерей беременности увеличивается. Однако, патогенетическое влияние любых неблагоприятных факторов риска, одиночных или в группе, реализуется в виде недостаточной инвазии цитотрофобласта (Кушубекова А.К., Самигуллина А.Э., 2019; Гриневич Т.Н., 2020; Kohan-Ghadr H.R., Kadam L. et al., 2016; Nachem H. El, Crepaux V. et al., 2017).

Известно, что одним из значимых условий для успешной имплантации, плацентации, роста и созревания плаценты является адекватная работа системы гемостаза, баланс всех её звеньев (Кирющенко П.А., 2016; Момот А.П., 2017; Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O. et al., 2016). Согласно данным научной литературы, нарушения в системе гемостаза при невынашивании беременности встречаются в 55-75% случаев и представлены активацией прокоагулянтного звена и угнетением системы фибринолиза (Момот А.П., 2017; Nachem H. El, Crepaux V. et al., 2017). Известно, что дисбаланс между процессами фибринообразования и фибринолиза лежит в основе нарушения процессов полноценной инвазии трофобласта и патологической плацентации, что в последующем приводит к многим акушерским

осложнениям, включая самопроизвольный выкидыш (Момот А.П., Кудинова И.Ю. и соавт., 2016; Melnik Y.N., Zhuk S.I., 2016).

Имеются данные, что при привычном выкидыше в 88% случаев диагностируется снижение фибринолитической активности сосудистой стенки (гипофибринолиз) (Момот А.П. и соавт., 2016; Мурашко А.В., 2016; Ye Y., Vattai A. et al., 2017). Одним из ключевых показателей, определяющих вариабельность профибринолитических реакций сосудистой стенки, является отношение таких показателей, как t-PA/PAI-1 (тканевого активатора плазминогена к ингибитору активатора плазминогена 1 типа). Данные участники фибринолитических реакций имеют общее эндотелиальное происхождение, но оказывают противоположное действие по отношению друг к другу (Момот А.П., Кудинова И.Ю. и соавт., 2016). Преобладание уровня PAI-1 над t-PA приводит к состоянию гипофибринолиза – фактору, препятствующему полноценной инвазии трофобласта (Ye Y., Vattai A. et al., 2017).

В свою очередь, вопросы, касающиеся коррекции гипофибринолиза при планировании и во время беременности, оценки эффективности применяемых методов в акушерско-гинекологической практике, на сегодняшний день, остаются малоизученными (Момот А.П. и соавт., 2016).

Таким образом, оценка состояния системы фибринолиза при благоприятных и неблагоприятных репродуктивных исходах, разработка алгоритма прегравидарной подготовки пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом являются актуальными задачами репродуктологии.

Цель исследования

Улучшение репродуктивных исходов у пациенток с ранней потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки с помощью персонифицированной прегравидарной подготовки

Задачи исследования:

1. Определить в супружеских парах клиничко-анамнестические, гемостатические факторы риска первичной и повторной ранней потери беременности.
2. Оценить состояние системы гемостаза, включая реакции фибринолиза, у пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки до и после проведения курса перемежающей пневматической компрессии (ППК).
3. Сравнить ультразвуковые параметры эндометрия пациенток с первичными репродуктивными потерями до и после терапевтической коррекции фибринолитической активности сосудистой стенки.
4. Провести клиническую апробацию программы персонифицированной

прегравидарной подготовки пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом с оценкой репродуктивных исходов.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Супружеские пары с ранней потерей первой беременности, имеющие сочетание факторов: хронический эндометрит, гипотиреоз, гипофибринолиз, гипергомоцистеинемию у женщины и хронические заболевания нижних отделов мочеполовой системы у мужчины, составляют группу высокого риска по повторным репродуктивным потерям с предсказательной способностью модели 87,6%. Гипофибринолиз, имеет место в 72,6% случаев при первичной и в 83,8% случаев при повторной потере беременности.

2. Применение курса перемежающей пневмокомпрессии на прегравидарном этапе у пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом приводит к снижению агрегационной способности тромбоцитов на 11,3%, активации фибринолитических реакций сосудистой стенки на 55,6%, усилению перфузии эндометрия (FI на 11,9%, VI на 13,4%, VFI на 38,5%).

3. Проведение персонифицированной прегравидарной подготовки с курсом перемежающей пневматической компрессии пациенткам с потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки позволяет снизить долю повторных ранних репродуктивных потерь на 13,1%, преэклампсии на 10,5%, частоту перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на 19,8%.

Научная новизна исследования

Определена прогностическая модель повторных ранних репродуктивных потерь у пациенток с потерей первой беременности, с предсказательной способностью модели 87,6% (AUC = 0,84; 95%CI 0,78-0,86).

Определена высокая значимость гипофибринолиза в генезе первичных (72,6%) и повторных (83,8%) ранних репродуктивных потерь.

Установлена связь усиления профибринолитических реакций сосудистой стенки (по концентрации PAI-1) с повышением перфузионных индексов кровотока в эндометрии (по FI) ($r=-0,86$, $p<0,0001$).

Определены прогностические маркеры повторных репродуктивных потерь у пациенток с ранней потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки: отношение уровня $t\text{-PAI-1} \leq 0,14$ (чувствительность – 85,7% специфичность – 95,5%) и васкуляризационно-потокосый индекс $VFI \leq 3,6$ (чувствительность – 85,7%, специфичность – 81,8%).

Доказана клиническая эффективность курса перемежающей пневматической компрессии в комплексе мер прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что значимым фактором риска ранних репродуктивных потерь является гипофибринолиз, выявляемый в 72,6% случаев при первичной и в 83,8% случаев при повторной ранней потере беременности.

Установлены лабораторные (отношение $t\text{-PA/PAI-1} \leq 0,14$) и доплерометрические ($VFI \leq 3,6$) маркеры повторных репродуктивных потерь у пациенток с потерей первой беременности и гипофибринолизом.

Показана клиническая, ультразвуковая и лабораторная эффективность немедикаментозной коррекции снижения фибринолитической активности сосудистой стенки (курс перемежающей пневматической компрессии) у пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом.

Создана и клинически апробирована программа персонифицированной прегравидарной подготовки пациенток с первичной ранней потерей беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки, применение которой позволяет снизить частоту повторных репродуктивных потерь и улучшить перинатальные исходы.

Полученные результаты работы позволяют прогнозировать риск повторных репродуктивных потерь в супружеских парах с потерей первой беременности и своевременно проводить прегравидарную подготовку с учетом индивидуальных факторов риска.

Внедрение в практику и апробация результатов исследования

Результаты исследования и практические рекомендации используются в практической деятельности поликлиники «Консультативно-диагностический центр» АГМУ, женской консультации НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ОАО РЖД и в амбулаторное звено КГБУЗ «Родильный дом №2, г. Барнаул». Основные положения диссертационной работы используются в педагогической практике на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации доложены на: XV, XIX, XX научно-практических конференциях молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (2015, 2017, 2018); XV и XIX научно-практических конференциях АГМУ, посвященной Дню Российской науки (Барнаул, 2015 и 2020); Всероссийской конференции акушеров-гинекологов с международным участием «60 лет на страже здоровья матери и ребенка», посвященной 60-летию кафедры акушерства и гинекологии АГМУ (2017); Краевой научно-практической конференции «Современные проблемы акушерско-гинекологической практики и пути их решения» (Барнаул, 2018); XXII и XXIII Международных научно-практических конференциях «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (на английском языке) (Кемерово, 2018, 2019).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании экспертного совета ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России 26 марта 2020 года (Протокол №3 от 26 марта 2020 года).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 в рецензируемых журналах списка ВАК РФ. Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620055 «Факторы риска первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах» (заявка №2019622534, дата поступления 24 декабря 2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 15 января 2020 г.).

Личное участие автора

Планирование научной работы, включая формулировку основной идеи и определение методологии диссертационного исследования, проводились совместно с научным руководителем и научным консультантом. Автором работы лично проанализированы отечественные и зарубежные литературные данные по изучаемой теме, определены группы наблюдения, проведено анкетирование, обследование и ведение пациентов. Автором лично проведен анализ клинических и лабораторных данных, статистическая обработка полученных данных. Систематизация и интерпретация полученных при анализе результатов, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы проведены автором совместно с научными руководителем и консультантом.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по классическому варианту и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, двух глав, посвященных анализу результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемых сокращений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 137 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 16 рисунками. Список литературы представлен 201 литературными источниками, из них 76 отечественных и 126 зарубежных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1, 4 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Данная диссертационная работа выполнена в период 2013-2018 годы и включила в себя как ретроспективный (2013-2015 годы), так и проспективный (2016-

2018 годы) этапы исследования. Клинический материал собран на клинических базах ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и в Алтайском филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. В исследование включено 416 супружеских пар, из них 316 пар с ранними репродуктивными потерями в анамнезе и 100 супружеских пар с благополучным исходом первой беременности.

Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протоколы № 5 от 25.10.2013 г. и № 6 от 03.05.2016 г.). На этапе включения в исследование все пациенты дали свое информированное согласие на использование биологического материала согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра.

Для достижения поставленной в диссертационном исследовании цели нами был разработан и реализован дизайн исследования, состоящий из трех последовательно проведенных этапов (рисунок 1).

Первый этап – оценка факторов риска первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах. Проведено ретроспективное обсервационное некомбинированное исследование «случай-контроль», в которое включено 312 супружеских пар с потерей первой беременности. *Критерии включения:* возраст пациенток 18-35 лет, зарегистрированный брак, потеря первой беременности в анамнезе, информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, признаки острого инфекционного процесса, онкологические заболевания в анамнезе и в настоящее время, опухоли яичников, миома матки, требующие оперативного лечения, врожденные пороки развития матки, бесплодие любого генеза, внематочная беременность в анамнезе.

Перед началом проведения исследования все пациентки были разделены на две группы сравнения. Основная группа (n=212) – супружеские пары с потерей первой беременности в анамнезе, которая в зависимости от дальнейшей реализации репродуктивной функции была разделена на две подгруппы: группа I (n=117) – супружеские пары с повторной репродуктивной потерей, группа II (n=95) – супружеские пары с благополучным завершением второй беременности. Контрольная группа (n=100) – супружеские пары с благополучным завершением первой беременности.

В результате проведенного сравнительного анализа первичных данных пациентов основной и контрольной групп (142 клиничко-анамнестических и лабораторных критерия) определена частота исходов первой и второй беременностей для реализации дальнейшей репродуктивной функции (репродуктивные потери, роды), а также выявлены управляемые и неуправляемые факторы риска, достоверно связанные с первичными и вторичными репродуктивными потерями, с целью формирования группы высокого риска невынашивания беременности.

Второй этап – проспективное обсервационное исследование временных серий с определением критериев до и после курса перемежающей пневматической компрессии

(ППК) с целью оценки его влияния на основные показатели системы гемостаза и фибринолиза, а также параметры внутриэндометриального кровотока. В исследование включено 30 пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки, обратившихся для проведения прегравидарной подготовки (основная группа). Для исключения влияния факторов внешней среды на антиагрегационный и фибринолитический эффекты метода (ППК) была дополнительно сформирована контрольная группа из 10 здоровых добровольцев, которым метод ППК не проводился, но был дважды выполнен забор плазмы крови с интервалом в 60 мин в тех же условиях, что и в основной группе.

В отличие от первого этапа исследования, *дополнительным критерием включения* было наличие гипофибринолиза (время ХПа-зависимого лизиса сгустка более 12 мин), *критерием исключения* – наличие маркеров АФС.

Переमेжающая пневматическая компрессия применялась по следующей методике: на область плеча в режиме волновой компрессии накладывали семикамерную компрессионную манжету аппарата «Пневмомассажер ПМ» (Регистрационное удостоверение №ФСР 2010/07016, сертификат соответствия №РОСС RU.ИМ 02.B15659, г. Химки, Россия) со следующими характеристиками: давление в камерах 120 мм рт. ст., время заполнения камер 30 сек, питание от сети переменного тока напряжением 220В. Курс терапии состоял из 8 сеансов (2 раза в неделю) по 30 минут.

До и после проведения выше указанных методик проводилось определение диапазона значений показателей системы гемостаза, включая фибринолитические реакции, оценка состояния эндометрия по данным трехмерного ультразвукового исследования в режиме VOCAL с расчетом индексов перфузии (VI, FI и VFI) и определение диапазона их значений, изучение чувствительности, специфичности и прогностической значимости данных показателей при развитии повторных репродуктивных потерь (ROC-анализ), а также изучение взаимосвязи параметров системы фибринолиза и перфузионных индексов кровотока в эндометрии.

Третий этап – проспективное нерандомизированное исследование, с целью оценки клинической эффективности программы персонифицированной прегравидарной подготовки включающий курс перемежающей пневматической компрессии.

Всего за период 2016-2018 годы было отобрано 204 супружеские пары с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом, которым проводилось обследование на потенциальные факторы риска повторных ранних репродуктивных потерь, смоделированных в ходе проведения первого этапа исследования. При выявлении высокого риска невынашивания беременности программа прегравидарной подготовки включала коррекцию установленных в супружеской паре индивидуальных факторов риска в соответствии с Приказом 572н, регламентирующим оказание медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», и рекомендациями МАРС. Дополнительно в программу прегравидарной подготовки была включена коррекция фибринолитических реакций с применением курса ППК.

**I этап исследования (ретроспективное
обсервационное некомбинированное
исследование «случай-контроль», n=312)**

Оценка факторов риска ранних первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах

- **Основная группа (n=212)** – супружеские пары с ранней потерей первой беременности в анамнезе

Группа I (n=117) супружеские пары с повторной репродуктивной потерей	Группа II (n=95) супружеские пары с благополучным завершением второй беременности
---	--

- **Контрольная группа (n=100)** – супружеские пары с благополучным завершением первой беременности

II этап (проспективное обсервационное исследование временных серий, n=40)

Оценка системы гемостаза, включая фибринолиз, ультразвуковых параметров эндометрия до и после проведения курса перемежающей пневматической компрессии (ППК), создание алгоритма персонифицированной прегравидарной подготовки

**III этап (проспективное
нерандомизированное исследование,
n=204)**

Оценка клинической эффективности персонифицированной прегравидарной подготовки у пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе, включающей коррекцию фибринолитических реакций

- **Основная группа (n=114)** – персонифицированная прегравидарная подготовка с коррекцией фибринолитических реакций с помощью курса ППК
- **Группа сравнения (n=90)** – прегравидарная подготовка без воздействия на систему фибринолиза

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Супружеские пары, включенные в исследование (n=204), с учетом их приверженности к предлагаемому методу коррекции фибринолитических реакций, были распределены на две группы: основная группа с применением курса ППК (n=114) и группа сравнения, отказавшиеся от него (n=90).

Конечными точками, определяющими эффективность программы персонифицированной прегравидарной подготовки с коррекцией фибринолитических реакций, являлись: частота репродуктивных потерь, умеренной/тяжелой преэклампсии, а также перинатальных поражений ЦНС у новорожденных.

Методы обследования. Обследование и ведение пациенток с первичными репродуктивными потерями в анамнезе проводилась в соответствие с федеральными нормативными документами. Пациентки с экстрагенитальной патологией были консультированы узкими специалистами, при наличии андрологической отягощенности супруга – урологом-андрологом.

Исследование системы гемостаза проводилось на базе Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ (директор филиала – профессор, д.м.н. Момот А.П.) и диагностической лаборатории ООО «ИНВИТРО-Сибирь» (генеральный директор – Хамидулин А.С.).

Изучение фибринолитических реакций: определение времени XIIа-зависимого лизиса сгустка (ВЛС), в основе которого лежит осаждение эуглобулиновой фракции в кислой среде с применением каолина в качестве активатора фибринолиза в реакции «фактор XIIа - калликреин - плазмин»; определение активности t-РА и PAI-1 осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа (наборы реагентов «t-PA Combi Actibind ELISA Kit» и «Actibind PAI-1 ELISA» (Technoclone, Австрия)). Определение концентрации гомоцистеина в крови проведено с помощью автоматического анализатора IMMULITE 1000 (США) и набора реагентов IMMULITE 2000 Homocysteine фирмы Siemens (Германия). Оценка показателей спермограмм супругов пациенток групп сравнения проводилась согласно рекомендациям ВОЗ в 2010 г.

Ультразвуковая диагностика проведена с использованием аппарата экспертного класса Accuvix V10 компании Samsung Medison (Япония). Исследование проводилось в фазу «имплантационного окна» на 21-23 день менструального цикла до и после индивидуальной прегравидарной подготовки с использованием курса ППК.

При использовании 2D режима изучали положение, размеры матки и яичников, высоту эндометрия в верхней, средней, нижней третях, а также в области маточных углов, его качественные характеристики (трехслойность, равномерность толщины листков, наличие гиперэхогенных локусов и др.). Параллельно исследовалась перистальтическая активность эндометрия в режиме real-time – характер (антеградный/ретроградный) и абсолютное число перистальтических волн в минуту (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. и соавт., 2018). Об удовлетворительной активности эндометрия свидетельствовало наличие трех ретроградных «эндометриальных волн» и более в минуту. При использовании прикладной программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) автоматически рассчитывались объем

зоны интереса и индексы васкуляризации (VI), потока (FI) и перфузии эндометрия (васкуляризационно-поточковый индекс (VFI)), посредством построения гистограмм (Озерская И.А. и соавт., 2010; Tan S.Y., Hang F. et al., 2015).

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902), Statistica 10 и MS Excel 2013.

Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро–Уилка. Данные лабораторных показателей имели ненормальное распределение, представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала (95%CI) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение количественных (медианы) и качественных показателей проведено с помощью методов непараметрической статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину (%), определение статистической значимости различий проводили при помощи критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетс на непрерывность или точного двустороннего критерия Фишера (в зависимости от величины сравниваемых групп). Для количественных переменных использовали U-критерий Манна-Уитни в несвязанных выборках, критерий Уилкоксона – в связанных (в одной группе наблюдения до и после курса ППК). Для анализа взаимосвязей количественных переменных использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для бинарных признаков в ретроспективном анализе вычисляли отношение шансов (OR, odds ratio) и 95%-ный доверительный интервал (95%CI), в проспективных исследованиях определяли относительный риск (RR, relative risk) и 95%-ый доверительный интервал (95%CI).

Моделирование вероятности развития неблагоприятного исхода (репродуктивная потеря) осуществлялось методом логистической регрессии с пошаговым включением и исключением потенциальных предикторов, а их ранжирование проводилось по стандартизированным коэффициентам регрессии β . Качество модели логистической регрессии и ее предсказательная способность оценивались по показателю конкордантности и результатам ROC-анализа с вычислением площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve). Оценка согласия модели и полученных данных проводилась по тесту согласия Хосмера – Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test). При анализе нескольких зависимых переменных и одного независимого признака использовалась сравнение ROC-кривых. Для пороговых значений определялись чувствительность и специфичность посредством ROC-анализа.

Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-анамнестические и лабораторные предикторы первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах

При проведении однофакторного анализа было определено, что для первичной потери беременности в супружеской паре значимы 4 женских и один мужской фактор, в то время как для реализации повторной репродуктивной потери количество значимых факторов риска возрастает – 13 женских и 7 мужских (таблица 1, таблица 2).

Таблица 1 – Женские предикторы первичных и повторных репродуктивных потерь

Факторы риска	Основная группа по отношению к контрольной			Первая группа по отношению ко второй группе		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Социально-экономический статус служащих	2,0	1,3-3,1	0,002	0,6	0,4-1,1	0,128
Наследственная отягощенность по АГ	1,7	1,1-2,6	0,011	1,7	1,1-2,3	0,006
Наследственная отягощенность по тромбозам	1,2	0,6-2,2	0,236	1,8	1,1-3,0	0,027
ВБВНК	1,1	0,8-4,0	0,622	4,9	1,5-16,2	0,002
Гипотиреоз на фоне АИТ	2,9	1,2-7,3	0,013	2,8	1,2-6,2	0,012
Хронический эндометрит	-	-	-	2,3	1,2-4,3	0,007
Гипоменструальный синдром	1,2	0,9-3,8	0,128	2,2	1,3-4,0	0,004
Хламидийная инфекция	1,6	0,9-1,6	0,514	3,2	1,3-8,3	0,014
Повторные вмешательства на матке после прерывания первой беремен.	-	-	-	2,3	1,1-4,8	0,006
Угнетение ХIIа-зависимого фибринолиза более 12 мин	1,4	1,1-1,7	0,001	1,5	1,2-1,8	0,0002
Гипергомоцистеинемия (более 12 мкмоль/л)	1,1	0,9-6,9	0,144	3,0	1,4-6,6	0,006
Гиперагрегационный синдром	1,0	0,8-2,1	0,241	2,1	1,1-4,0	0,019
Гомозиготный полиморфизм MTHFR:C(677)T	1,3	0,9-2,1	0,632	2,0	1,2-3,4	0,004
Сочетание протромбогенных полиморфизмов	1,2	0,9-1,7	0,342	8,9	1,2-67,9	0,034

Таблица 2 – Мужские предикторы первичных и повторных репродуктивных потерь

Факторы риска	Основная группа по отношению к контрольной			Первая группа по отношению к второй группе		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Профицит массы тела	1,4	0,9-2,9	0,416	2,4	1,2-4,9	0,013
Никотинозависимость	1,6	0,7-3,9	0,341	1,9	1,2-2,9	0,006
Хронические иммуно- воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (бронхиальная астма)	1,3	0,9-4,9	0,152	6,9	1,6-29,1	0,008
Хронические заболевания нижних отделов мочеполовой системы	2,0	1,2-3,3	0,003	1,9	1,3-3,5	0,012
Варикоцеле	1,0	0,9-2,3	0,185	2,3	1,1-5,0	0,022
Олигозооспермия	1,4	0,9-2,0	0,055	2,2	1,5-3,4	0,0008
Пиоспермия	1,2	0,8-1,9	0,652	2,6	1,2-5,6	0,007

Для выделения наиболее значимых факторов риска первичной и повторной ранней потери беременности был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ с включением всех потенциальных факторов риска, определяющих неблагоприятный исход беременности (таблица 3, таблица 4).

Таблица 3 – Результаты регрессионного анализа значимости предикторов в реализации потерь первой беременности в супружеских парах

Факторы риска	Коэф- фициент (β)	Стандарт- ная ошибка	p	Скорректи- рованное OR	95% CI
Угнетение ХПа-зависимого фибринолиза более 12 мин	1,264	0,307	0,009	2,5	1,26-3,6
Гипотиреоз на фоне АИТ	1,121	0,324	0,002	2,3	1,2-2,8
Хронические заболевания нижних отделов мочеполовой системы супругов, ассоциированные с патоспермией	0,987	0,277	0,014	2,1	1,3-2,9
Процент конкордации 92,3%					
Chi-squared – 21,63; p=0,00034					
AUC = 0,89; 95% CI 0,76-0,81					

Таблица 4 – Результаты регрессионного анализа значимости предикторов в реализации повторных репродуктивных потерь в супружеских парах с потерей первой беременности в анамнезе

Факторы риска	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p	Скорректированное OR	95% CI
Хронический эндометрит	1,374	0,381	0,001	2,8	3,05-9,24
Угнетение ХПа-зависимого фибринолиза (более 12 мин)	1,264	0,307	0,009	2,5	1,26-3,6
Хламидийная инфекция	1,121	0,324	0,002	2,3	1,2-2,8
Гипергомоцистеинемия (более 12 мкмоль/л)	0,987	0,277	0,014	2,1	1,3-2,9
Повторные вмешательства на матке	0,868	0,277	0,019	1,9	1,1-3,2
Гипотиреоз на фоне АИТ	0,732	0,263	0,023	1,8	1,1-3,2
Хронические заболевания нижних отделов мочеполовой системы супругов, ассоциированные с патоспермией	0,642	0,304	0,026	1,7	1,2-2,9
Процент конкордации 87,6%					
Chi-squared – 27,32; p=0,0032					
AUC = 0,84; 95% CI 0,78-0,86					

Значимыми предикторами первичных репродуктивных потерь в супружеских парах, с предсказательной способностью модели 92,3% (AUC = 0,89; 95%CI 0,76-0,81), следует считать: гипофибринолиз (угнетение ХПа-зависимого фибринолиза); эндокринную патологию в виде гипотиреоза на фоне АИТ и хронические заболевания нижнего отдела мочеполового тракта у супруга. Дополнительными факторами риска развития повторных потерь беременности с предсказательной способностью модели 87,6% (AUC = 0,84; 95%CI 0,78-0,86) являются хронический эндометрит и гипергомоцистеинемия.

На наш взгляд, недооцененным в репродуктологии фактором риска ранних репродуктивных потерь, является снижение фибринолитической активности сосудистой стенки. По нашим данным, гипофибринолиз имел место в 72,6 % случаев в группе пациенток с первичными репродуктивными потерями, частота его возрастала до 83,8% в группе пациенток с повторными ранними репродуктивными потерями, что согласуется с данными других исследователей (по данным лабораторных тестов до 88% пациенток с привычными репродуктивными потерями и гестационными осложнениями в анамнезе имеют снижение фибринолитической активности (Момот А.П., Цывкина Л.П. и соавт., 2013; Martinez-Zamora M.A., 2011)).

**Оценка ряда показателей системы гемостаза и ультразвуковых параметров
эндометрия у пациенток с потерей первой беременности в анамнезе
и гипофибринолизом до и после проведения курса
перемежающей пневматической компрессии**

Учитывая экономический и практический аспекты, для коррекции гипофибринолиза мы выбрали метод механического внешнего воздействия на кровеносные сосуды, а именно перемежающую пневматическую компрессию (ППК). Ранее были доказаны следующие эффекты данного метода: гемодинамический, антиагрегантный и профибринолитический (Бояринцев В.В., Аленчева Э.В. и соавт., 2016; Arabi Y.M. et al., 2019). Кроме того, в научной литературе имеются данные, что ППК теоретически может обладать и репродуктивно-значимым эффектом: способствовать адекватной инвазии трофобласта, что, в свою очередь, вероятно, позволит снизить частоту ранних репродуктивных потерь и других гестационных осложнений (Momot A. et al., 2016).

После проведения курса ППК нами установлено снижение агрегационной активности тромбоцитов (АДФ-агрегации в дозе 10 мкмоль/л) на 11,3% ($p < 0,0001$), активация профибринолитического ответа сосудистой стенки по приросту отношения t-PA/PAI-1 на 55,6% ($p = 0,002$), преимущественно за счет снижения концентрации ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-1 ($p < 0,001$) (рисунок 2).

Наряду с положительными изменениями параметров системы тромбоцитарного гемостаза и фибринолиза после применения курса ППК по данным доплерометрии в режиме VOCAL на 21-23 дни менструального цикла определено усиление индексов перфузии эндометрия: FI на 11,9% ($p = 0,0001$), VI на 13,4% ($p = 0,0003$), VFI на 38,5% ($p = 0,004$) (рисунок 3).

Установлена сильная обратная пропорциональная связь между уровнем PAI-I в плазме крови и индексом кровотока FI, что подтверждает нашу гипотезу о том, что активация фибринолитических реакций в системном кровотоке приводит к повышению перфузии эндометрия, и косвенно может свидетельствовать о его готовности к имплантации ($r = -0,86$, $p < 0,0001$).

Определено, что отношение уровней t-PA/PAI-1 $\leq 0,14$ (чувствительность – 85,7%, специфичность – 95,5%) и васкуляризационно-поточковый индекс VFI $\leq 3,6$ (чувствительность – 85,7%, специфичность – 81,8%) на прегравидарном этапе у пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом являются прогностическими маркерами реализации повторного выкидыша (до 12 недель гестации) (рисунок 4).

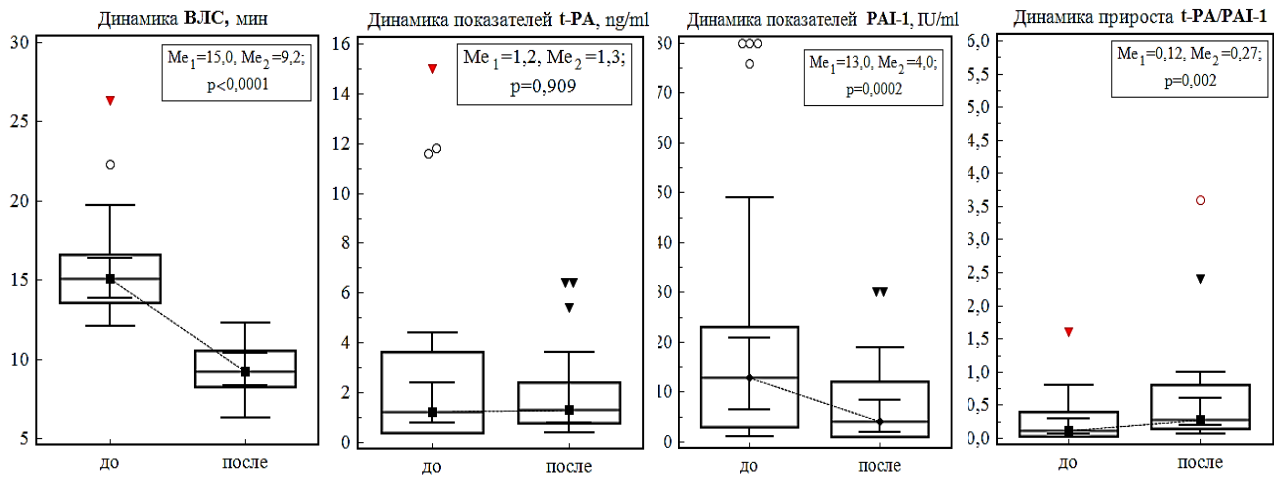


Рисунок 2 – Графическое отображение динамики показателей системы фибринолиза

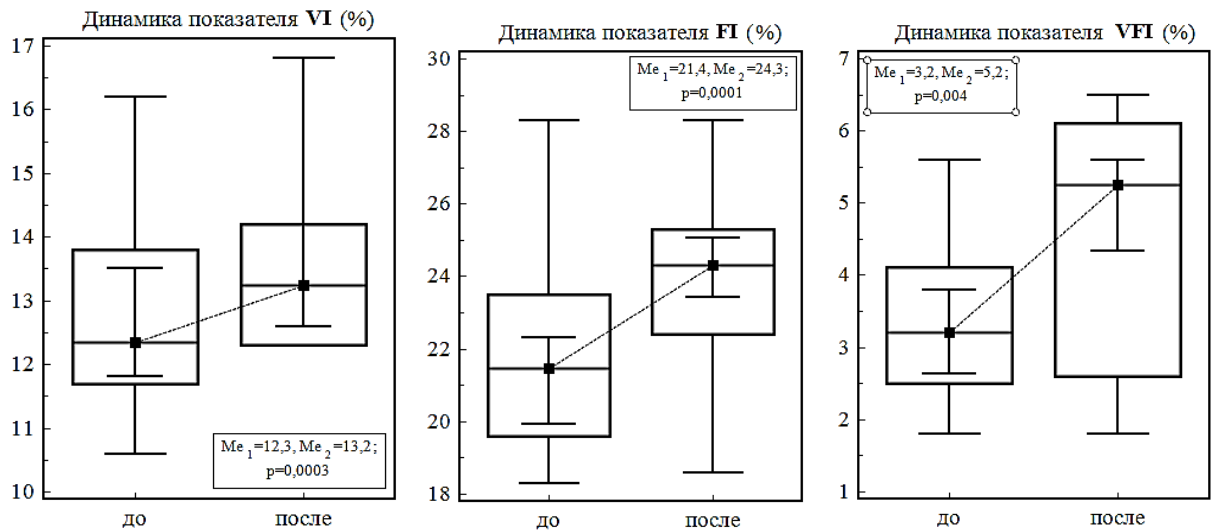


Рисунок 3 – Графическое отображение динамики перфузионных индексов эндометрия по данным 3D УЗИ в режиме VOCAL

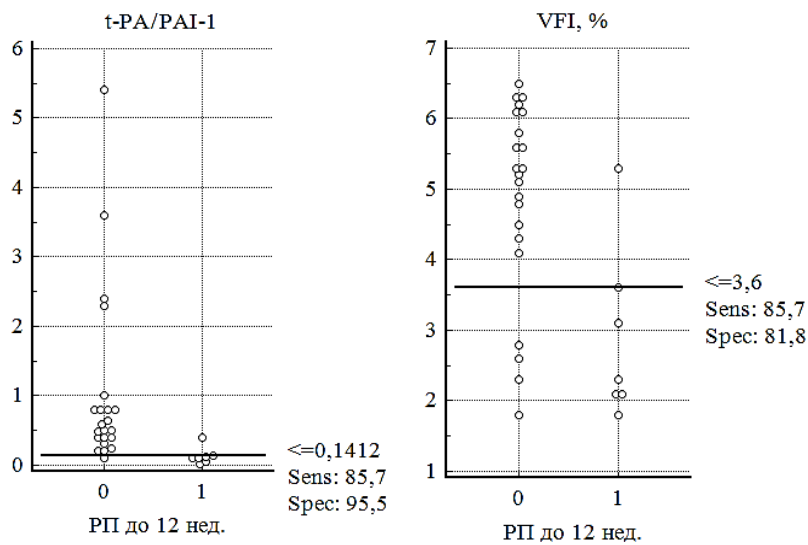


Рисунок 4 – Прогностические маркеры повторных ранних репродуктивных потерь (РП) пациенток основной группы

Клиническая эффективность персонифицированной прегравидарной подготовки пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе и гипотифбринолизом

Положительные результаты второго этапа исследования послужили основой для проведения клинической апробации курса перемежающей пневмокомпрессии, как одного из составляющего элемента программы прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипотифбринолизом, с последующей оценкой у них репродуктивных исходов (третий этап исследования).

Программа прегравидарной подготовки для каждой пациентки разрабатывалась с учетом установленных индивидуальных факторов риска. Группы сравнения были репрезентативны по возрасту, социальным характеристикам, наследственности, соматическому и гинекологическому анамнезу, а также по объему и качеству прегравидарной подготовки. Единственным отличием явилось применение курса ППК в основной группе или его отсутствие в группе сравнения. В программу были включены женщины с исходным уровнем гомоцистеина ниже пороговой отсечки (12 мкмоль/л). Пациентки двух групп сравнения получали препараты фолиевой кислоты и йода в дозировках, обозначенных в регламентирующих документах. Коррекция патологии щитовидной железы проводилась эндокринологом (16,7% и 17,8%; $p=0,834$). Гипотензивная терапия, назначенная кардиологом, имела место в 7,9 % и в 6,7% соответственно ($p=0,739$). Санация хронических очагов инфекции проводилась узкими специалистами (25,4% и 25,6%; $p=0,871$). Супруги всех пациенток групп сравнения были консультированы урологом-андрологом, при выявлении хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей им назначалась патогенетическая терапия (40,3% и 34,4%; $p=0,389$).

При наблюдении за пациентками групп сравнения в течение первых 10 месяцев после окончания прегравидарной подготовки установлено, что беременность наступила у 176 пациенток (82,3%), значимо чаще у пациенток основной группы (91,2% и 80,0%; RR 1,2, 95% CI (1,1-1,3); $p=0,021$). Частота наступления беременности в первом фертильном цикле также была выше в группе пациенток, которые получили метод ППК (57,7% и 36,1%; RR 1,6, 95% CI (1,2-2,3); $p=0,007$). Частота ранних репродуктивных потерь в основной группе была в 2,7 раз ниже, чем в группе сравнения (6,7% и 18,0%; RR 0,4, 95% CI (0,2-0,9); $p=0,026$).

При анализе течения беременности пациенток групп сравнения установлено, что умеренная преэклампсия (4,8% и 15,3%; RR: 0,3, 95% CI (0,1-0,8); $p=0,025$), значимо реже встречалась у пациенток, которым был проведен курс ППК, по сравнению с пациентками, получившими стандартную прегравидарную подготовку.

Наступившая беременность закончилась срочными родами в основной группе в 83,2% случаев и в 70,2% в группе сравнения ($p=0,041$). При анализе течения родов, начавшихся через естественные родовые пути установлено, что физиологическое их течение значимо чаще имело место в основной группе (47,1% и 29,2%, RR: 1,6, 95% CI (1,1-2,4); $p=0,023$).

Морфофункциональная характеристика новорожденных матерей групп сравнения значимо не различалась. Средний балл по шкале Апгар на первой минуте после родов

составил $8,2 \pm 0,64$ и $8,3 \pm 0,58$ ($p=0,291$), на пятой минуте - $9,1 \pm 0,73$ и $8,9 \pm 0,86$ соответственно ($p=0,101$). Антропометрические данные новорожденных матерей групп сравнения: средний вес $3658 \pm 536,9$ и $3521 \pm 657,3$ ($p=0,128$); средний рост $51,6 \pm 2,9$ и $50,9 \pm 2,6$ ($p=0,102$).

Однако в первые трое суток от рождения, признаки перинатального поражения ЦНС (13,5% и 33,3%; RR: 0,4, 95% CI (0,2-0,7); $p=0,002$) в виде мышечной гипотонии (4,8% и 9,7%; RR: 0,5, 95% CI (0,2-0,8); $p=0,213$) и/или гипертензионно - гидроцефального синдрома (8,7% и 23,6%; RR: 0,4, 95% CI (0,2-0,8); $p=0,009$), наличие субэпендимальных кист по данным нейросонографии (18,2% и 36,1%; RR: 0,5, 95% CI (0,3-0,8); $p=0,009$), значимо чаще были зарегистрированы у новорожденных матерей группы сравнения. В 2,5 раз чаще новорожденные этой группы нуждались во втором этапе выхаживания (11,5% и 26,4%; RR: 0,4, 95% CI (0,2-0,8); $p=0,014$)

Полученные в ходе третьего этапа исследования результаты позволяют сделать вывод, что включение курса ППК в программу прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности и гипофибринолизом позволяет в течении первых 10 овуляторных циклов позволяет повысить частоту наступления беременности на 11,2% (91,2% и 80,0%; RR 1,2, 95% CI (1,1-1,3); $p=0,021$), снизить частоту ранних репродуктивных потерь на 13,1% (6,7% и 18,0%; RR 0,4, 95% CI 0,2-0,9; $p=0,026$), преэклампсии на 10,5% (4,8% и 15,3%; RR 0,3, 95% CI 0,1-0,8; $p=0,025$), увеличить частоту срочных родов на 13,1% (92,3% и 79,2%; RR 1,2, 95% CI 1,1-1,3; $p=0,021$), снизить частоту перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на 19,8% (13,5% и 33,3%; RR: 0,4, 95% CI (0,2-0,7); $p=0,002$).

Результаты, полученные, в ходе проведения трехэтапного исследования обобщены и представлены для практического использования в виде алгоритма персонифицированной прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом (рисунок 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение проблемы ранних репродуктивных потерь требует дифференцированного подхода с прегравидарного этапа путем прогнозирования и профилактики. Прогнозирование строится на выявлении факторов риска и стратификации группы высокого риска по невынашиванию беременности, а профилактика определяется комплексом мероприятий, направленных на нивелирование потенциальных факторов риска. Настоящее исследование раскрывает значимую роль системы фибринолиза (гипофибринолиз) в реализации ранних репродуктивных потерь. Коррекция недостаточной фибринолитической активности сосудистой стенки с помощью перемежающей пневматической компрессии может способствовать формированию полноценного «окна имплантации» за счет усиления перфузии эндометрия, и снижать частоту репродуктивных потерь, гестационных осложнений и перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных.



Рисунок 5 – Алгоритм персонифицированной прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности и гипофибринолизом

ВЫВОДЫ

1. Супружеские пары с наличием гипофибринолиза (72,6%), гипотиреоза на фоне АИТ (14,6%) у женщины и хронических заболеваний нижних отделов мочеполовой системы (32,5%) у мужчины входят в группу риска по первичным ранним репродуктивным потерям с предсказательной способностью модели 92,3% ($AUC = 0,89$).

2. Дополнительными факторами риска развития повторных потерь беременности с предсказательной способностью модели 87,6% ($AUC = 0,84$) составляют пациентки с хроническим эндометритом (26,5%) и гипергомоцистеинемией (22,2%).

3. Применение курса перемежающей пневмокомпрессии у пациенток с первичной ранней потерей беременности и гипофибринолизом приводит к снижению агрегационной способности тромбоцитов на 11,3% и активации фибринолитических реакций по соотношению $t\text{-PA}/\text{PAI-1}$ на 55,6%. Лабораторным критерием повторных репродуктивных потерь следует считать отношение уровней $t\text{-PA}/\text{PAI-1} \leq 0,14$ (чувствительность – 85,7%, специфичность – 95,5%).

4. Стимуляция профибринолитического ответа сосудистой стенки способствует усилению перфузии эндометрия по данным доплерометрии (FI на 11,9%, VI на 13,4%, VFI на 38,5%). Ультразвуковым критерием повторных репродуктивных потерь следует считать васкуляризационно-поточковый индекс $VFI \leq 3,6$ (чувствительность – 85,7%, специфичность – 81,8%).

5. Персонализированная прегравидарная подготовка, включающая курс перемежающей пневмокомпрессии у пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом, позволяет снизить частоту ранних репродуктивных потерь на 13,1%, преэклампсии на 10,5% и перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на 19,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В супружеских парах с ранней потерей первой беременности целесообразно на прегравидарном этапе выявить наиболее значимые потенциальные предикторы повторных ранних репродуктивных потерь: хронический эндометрит, гипотиреоз, гипергомоцистеинемия, гипофибринолиз у женщины и наличие хронических заболеваний нижних отделов мочеполовой системы у мужчины (хронический уретрит, хронический простатит).

2. Для оценки состояния системы фибринолиза у пациенток группы высокого риска по повторным ранним репродуктивным потерям необходима оценка фибринолитической активности крови по времени XIIa-зависимого лизиса сгустка.

3. При выявлении гипофибринолиза (время XIIa-зависимого лизиса сгустка более 12 мин) в программу прегравидарной подготовки следует включить курс перемежающей пневмокомпрессии (8 сеансов 2 раза в неделю на верхнюю конечность продолжительностью 30 минут).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лебедева Е.И., Фадеева Н.И. Женские и мужские факторы в генезе репродуктивных потерь / «Молодежь-Барнаулу Материалы медицинского раздела XVI научно-практической конференции молодых ученых» // Барнаул, 2015. – С. 185-186.
2. Лебедева, Е.И. Предикторы первичных репродуктивных потерь в супружеских парах // Е.И. Лебедева, Н.И. Фадеева, И.Н. Морякова, Т.И. Горбачева, И.П. Мамонова / Материалы конгресса «X Юбилейный международный конгресс по репродуктивной медицине». – М., 2016 г. – С. 57-58.
3. Лебедева Е.И., Морякова И.Н. Некоторые аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с ранними репродуктивными потерями и LSIL шейки матки (тезисы) // Тезисы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – М.: КВАЗАР, 2016. – С. 111-112.
4. Николаева, М.Г. Интегральная оценка системы гемостаза при беременности. Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине // М.Г. Николаева, Г.В. Сердюк, Е.И. Лебедева, Н.Н. Ясафова, А.П. Момот [и соавт.] / Сборник трудов, программа III Международного конгресса / Под ред. Н. М. Пасман, М. Ю.Денисова. – 2017. – С. 130-132.
5. **Лебедева, Е.И. Факторы риска первичных репродуктивных потерь // Е.И. Лебедева, О.А. Бельницкая, Е.С. Кравцова, Е.В. Мегрелидзе, Т.И. Горбачева / Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №3 (70). – С. 49-53.**
6. Лебедева Е.И., Музалевская Н.И., Морякова И.Н. Клиническая и параклиническая характеристика здоровья мужчин в супружеских парах с первичными репродуктивными потерями (тезисы) // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: Материалы IV Общероссийской конференции с международным участием. – М., 2018. – С. 96.
7. Momot A., Lebedeva E., Fadeeva N., Nikolaeva M. Reproductive efficacy of intermitted pneumatic compression / The Congress on open issues in thrombosis and hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian conference on clinical hemostasiology and hemorheology // The Book Of Abstracts. European and Mediterranean League against Thromboembolic Diseases. – 2018. – С.178-179.
8. **Лебедева, Е.И. Прегравидарная подготовка у пациенток с невынашиванием беременности и тромбогенными факторами риска / Е.И. Лебедева, Н.И. Фадеева, Н.С. Шашев, Е.А. Корзникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – № 17(6). – С. 39-45.**
9. **Момот, А.П. Клинические эффекты применения дозированной перемежающейся вазокомпрессии / А.П. Момот, Е.И. Лебедева, М.Г. Николаева, Н.И. Фадеева, М.В. Ковалев // Проблемы репродукции. - 2019. - Т. 25. - № 4. - С. 35-42.**
10. Лебедева Е.И., Яворская С.Д., Фадеева Н.И. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620055 «Факторы риска первичных и повторных

репродуктивных потерь в супружеских парах» (заявка №2019622534, дата поступления 24 декабря 2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 15 января 2020 г. // Бюллетень программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. – 2020. – №1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ– аденозиндифосфат
 АИТ– аутоиммунный тиреоидит
 АФС– антифосфолипидный синдром
 АПТВ/АЧТВ– активированное парциальное/частичное тромбопластиновое время
 ВБВНК– варикозная болезнь вен нижних конечностей
 МАРС– Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины
 ППК– перемежающая пневматическая компрессия
 РП – репродуктивная потеря
 РФМК– растворимый фибрин-мономерный комплекс
 AUC– Area Under Curve
 FI– индекс кровотока (индекс потока)
 MTHFR– метилентетрагидрофолатредуктаза
 PAI-1– ингибитор активатора плазминогена 1 типа
 t-PA– тканевой активатор плазминогена
 VFI– васкуляризационно-поточковый индекс (перфузии)
 VI– индекс васкуляризации
 VOCAL– Virtual Organ Computer-aided Analysis

Подписано в печать
Формат 60х90/16. Бумага офсетная.
Печать ризографическая. Заказ №243 . Объем 1,0 п.л.
Гарнитура Таймс Нью Роман.
Тираж 100 экз.

Рекламное агентство «ARTCROWN»
ИП Риттер
г. Барнаул, пр. Ленина, 51а