



Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий

А.О. Годзоева, И.Е. Зазерская, В.С. Власов, Т.В. Вавилова, В.А. Барт

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на показатели системы гемостаза.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 68 пациенток, которые разделены на две группы: основная группа (n = 36) — пациентки с бесплодием, контрольная группа (n = 32) — здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста. Для стимуляции овуляции использовался протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Показатели системы гемостаза у пациенток основной группы определяли через 2 недели после переноса эмбрионов в полость матки, в контрольной группе — на 20–22-й день менструального цикла. В исследуемых группах оценивали параметры клоттинговых тестов исследования системы гемостаза, уровни D-димера (D-д) и фибрина-мономера (ФМ).

Результаты. Не выявлены статистически значимые различия результатов скрининговых тестов исследования системы гемостаза в исследуемых группах. Обнаружено усиление прокоагулянтных свойств крови у пациенток основной группы — повышение содержания ФМ и D-д (в обоих случаях $p < 0,0001$). Установлена связь изучаемых показателей с фактом наступления беременности ($p < 0,001$) и не установлена с ожирением, возрастом и фактором бесплодия.

Заключение. В ходе программы ЭКО уровни ФМ и D-д значимо возрастают, что говорит о развитии гиперкоагуляционного состояния. Увеличение уровня ФМ оказалось более существенным, что позволяет рассматривать его как более ранний и специфичный маркер фибринообразования.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, фибрин-мономер, D-димер, гиперкоагуляционное состояние, венозные тромбозмболические осложнения.

Вклад авторов: Годзоева А.О. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка данных, написание текста рукописи; Зазерская И.Е., Вавилова Т.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Власов В.С. — выполнение лабораторных исследований, обработка данных; Барт В.А. — статистическая обработка данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Власов В.С., Вавилова Т.В., Барт В.А. Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Доктр.Ру. 2021; 20(6): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-6-11



Hemostasis in Infertile Patients Participating in Assisted Reproduction Programmes

A.O. Godzoeva, I.E. Zazerskaya, V.S. Vlasov, T.V. Vavilova, V.A. Bart

V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Study Objective: To evaluate the impact of multifollicular ovarian stimulation in in vitro fertilisation (IVF) programmes on hemostasis.

Study Design: perspective comparative study.

Materials and Methods. The study included 68 patients divided into two groups: study group (n = 36) — infertile patients; control group (n = 32) — healthy non-pregnant women of reproductive age. The protocol with gonadotrophin releasing hormone antagonists was used for

Годзоева Алина Олеговна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 7407-3174. <https://orcid.org/0000-0002-1730-2019>. E-mail: godzoevaalina@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazera@mail.ru

Власов Владимир Сергеевич — аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 2595-4038. E-mail: vlasov1989vladimir@gmail.com

Вавилова Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 9003-6455. E-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Барт Виктор Александрович — к. физ.-мат. н., заведующий научно-исследовательской лабораторией биостатистики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 9400-0754. E-mail: vbartvit@mail.ru

ovulation stimulation. Hemostasis system in study patients was evaluated in 2 weeks after embryos were transferred to uterus; in control group — on day 20–22 of menstrual period. For the study group, we evaluated clotting test parameters of hemostasis system, D-dimers (D-d) and fibrin monomer (FM).

Study Results. We have not found statistically significant differences between hemostasis screening results of study groups. We have identified increase in pro-coagulatory properties of blood in the study group patients: increase in FM and D-d ($p < 0.0001$ in both cases). There is an association between study parameters and pregnancy ($p < 0.001$) and no association with obesity, age and infertility.

Conclusion. In IVF programme, FM and D-d levels rise, evidencing hypercoagulation development. An increase in FM levels was even more significant and can be used as an early and specific fibrogenesis marker.

Keywords: assisted reproductive technologies, fibrin monomer, D-dimer, hypercoagulation, venous thromboembolic events.

Contributions: Godzoeva, A.O. — thematic publications reviewing; clinical material collection; data processing; text of the article; Zazerskaya, I.E. and Vavilova, T.V. — study design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Vlasov, V.S. — laboratory tests; data processing; Bart, V.A. — statistical data processing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Godzoeva A.O., Zazerskaya I.E., Vlasov V.S., Vavilova T.V., Bart V.A. Hemostasis in Infertile Patients Participating in Assisted Reproduction Programmes. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 6–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-6-11

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбозы (ВТЭО) занимают лидирующую позицию в структуре причин материнской заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. Частота ВТЭО во время беременности составляет 2–5 на 1000 родов, что в 5 раз больше, чем в популяции [2]. Повышенный риск связан как с физиологическими изменениями системы гемостаза, направленными на поддержание плацентарной перфузии и предотвращение патологической кровопотери в родах, так и с наличием у пациенток дополнительных факторов риска.

Факторы риска развития ВТЭО при беременности и в послеродовом периоде стратифицированы и представлены в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях [3, 4]. ВРТ относятся к группе потенциально обратимых факторов риска. В научной литературе широко обсуждается вопрос ассоциации циклов ЭКО с высокой частотой тромбозов. Механизм развития ВТЭО у пациенток данной группы малоизучен, известно лишь, что основой формирования гиперкоагуляционного состояния является воздействие сверхфизиологических доз половых стероидов.

Высокие уровни эстрогенов, ФСГ, хорионического гонадотропина человека индуцируют синтетическую функцию печени с нарастанием концентраций прокоагулянтов [5]. Однако назначение фармакологической профилактики остается спорным. В ряде научных работ представлены данные об увеличении частоты имплантации и количества живорождений у пациенток, которым назначались профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов [6, 7]. Тем не менее нет доказательств преимущества добавления антикоагулянтов в схемы лечения женщин с неудачами в циклах ЭКО [8].

Сложность состоит в отсутствии единых границ нормы и патологии для большинства лабораторных тестов оценки системы гемостаза в циклах ВРТ, а также при беременности. Известным и широко используемым лабораторным методом диагностики тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови является определение уровня D-димера (D-d). Однако нарастание концентраций продуктов распада фибрина у женщин с физиологически протекающей беременностью подвергает сомнению информативность определения уровня D-d для диагностики ВТЭО [9]. Это определяет актуальность поиска новых маркеров и необходимость оценки их динамики с целью формирования групп риска для своевременного начала профилактики тромбозов.

Цель исследования: оценить влияние стимуляции супер-овуляции в программах ЭКО на показатели системы гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделения ВРТ (заведующий отделением — к. м. н. Рулев М.В.) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2018 по 2019 г. В него включены 68 пациенток, которые разделены на две группы: основная группа ($n = 36$) — пациентки с бесплодием (N97.0–9; N46 по МКБ-10); контрольная группа ($n = 32$) — здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста.

Критерии включения пациенток в основную группу: диагностированное бесплодие, или не поддающееся терапии, или с более высокой вероятностью преодоления с помощью ЭКО, чем другими методами; отсутствие противопоказаний к проведению ВРТ (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 30 августа 2012 г.).

Критерии исключения из основной группы: злокачественные новообразования или хронические соматические заболевания, которые могут влиять на уровни маркеров системы гемостаза и провоспалительных маркеров.

Контрольную группу составили соматически здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста без анамнеза кровотечений или тромбозов и вредных привычек.

Проведен сбор анамнеза участниц обеих групп и данных об особенностях менструальной функции, образе жизни, соматических заболеваниях, а также о перенесенных оперативных вмешательствах.

Для стимуляции овуляции использовался протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Доза рекомбинантных гонадотропинов подбиралась индивидуально в зависимости от возраста пациентки, ИМТ, овариального резерва и реакции яичников и эндометрия на стимуляцию. Для финального созревания ооцитов применялся препарат рекомбинантного хорионического гонадотропина человека, который вводился в дозе 5000 ЕД за 35–36 часов до планируемой пункции яичников.

Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся на 5-е сутки оплодотворения *in vitro* под контролем УЗИ. Через 2 недели после переноса эмбрионов в полость матки производилась диагностика наступления беременности посредством определения концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови. В это же время брали биообразцы крови для определения показателей системы гемостаза.

В контрольной группе забор осуществляли на 20–22-й день менструального цикла.

Пробоподготовка образцов крови включала следующие этапы:

- 1) центрифугирование первичной пробирки при 2000 g в течение 15 минут;
- 2) сбор надосадочной плазмы во вторичную пробирку типа Ерпендорф;
- 3) повторное центрифугирование при 2000 g в течение 15 минут;
- 4) сбор надосадочной плазмы и формирование двух аликвот в пробирках типа Ерпендорф.

В случае отложенного выполнения исследования — заморозка аликвот при -40°C . Уровни фибрина-мономера (ФМ) и D-д определены методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на автоматическом анализаторе STA Compact с использованием наборов STA-Liatest FM и STA-Liatest D-Di (Diagnostica Stago S.A.S., Франция).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26 (IBM, США). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей (%). Вид распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения данные описывали в виде среднего значения со стандартным отклонением ($M \pm SD$), для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики.

Для описания показателей с распределением, отличным от нормального, использовали медиану с интерквар-

тильным размахом (Me [25%; 75%]), для оценки различий между группами — методы непараметрической статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 46 лет, средний возраст пациенток основной группы составил $34,7 \pm 4,5$ года, контрольной группы — $30,8 \pm 5,4$ года ($p = 0,003$). Анализ антропометрических показателей не показал значимые различия между группами. ИМТ в основной группе составил $23,5 [21,3-27,4]$ кг/м², в контрольной — $22,4 [20,6-23,4]$ кг/м². Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в ИМТ ($p = 0,1$), ожирение встречалось чаще среди пациенток основной группы, чем контрольной: 14 (38,89%) против 2 (6,25%) соответственно ($p = 0,007$).

Параметры менструальной функции и сопутствующая экстрагенитальная патология участниц исследования представлены в *таблицах 1, 2*.

Первичное бесплодие наблюдалось у 15 (41,7%) пациенток основной группы, вторичное — у 21 (58,3%). Длительность бесплодия составила в среднем $4,3 \pm 2,7$ года. Анализ факторов бесплодия выявил преобладание сочетанного бесплодия — 7 (19,5%), частота трубно-перитонеального фактора — 10 (27,8%), мужского бесплодия — 4 (11,1%), ановуляторного — 8 (22,2%), наружного генитального эндометриоза и аденомиоза — 4 (11,1%), идиопатического бесплодия — 3 (8,3%).

Из исходов предыдущих беременностей среди женщин с вторичным бесплодием на внематочную беременность

Таблица 1 / Table 1

Параметры менструальной функции в исследуемых группах
Menstrual function parameters in study groups

Параметры / Parameter	Основная группа / Main group (n = 36)		Контрольная группа / Control group (n = 32)		P-value
	Me [IQR]	Min-Max	Me [IQR]	Min-Max	
Возраст менархе, полных лет / Age of menarche, full years	14 [13–15]	11–17	13 [12–14]	9–15	0,003
Продолжительность, дни / Duration, days	4 [4–5]	3–7	5 [4–5]	3–7	0,196
Длительность цикла, дни / Periods duration, days	28 [28–29]	22–60	29 [28–30]	23–32	0,305

Таблица 2 / Table 2

Сопутствующая экстрагенитальная патология в исследуемых группах, n (%)
Associated extragenital pathology in study groups, n (%)

Заболевания / Diseases	Основная группа / Main group (n = 36)	Контрольная группа / Control group (n = 32)	P-value
Опсоменорея / Opsomenorrhoea	9 (25,0)	0	< 0,001
Заболевания сердечно-сосудистой системы / Cardiovascular pathologies	1 (2,8)	1 (3,1)	0,789
Заболевания мочевыделительной системы / Urinary pathologies	2 (5,6)	1 (3,1)	0,496
Эндокринные заболевания / Endocrine pathologies	13 (36,1)	9 (28,1)	0,359
Заболевания желудочно-кишечного тракта / GIT disorders	4 (11,1)	1 (3,1)	0,001

в анамнезе указали 6 (28,6%), на самопроизвольный выкидыш в первом триместре — 3 (14,3%), частота неразвивающейся беременности и искусственных абортов — 4 (19%) и 3 (14,3%) соответственно.

Средняя стартовая доза гонадотропинов у пациенток основной группы — 150 [150–200] МЕ, длительность стимуляции суперовуляции — 9 [7–12] дней, общая доза затраченных гонадотропинов — 1400 [1050–2000] МЕ. Медиана количества полученных ооцитов составила 8 [1–22], а эффективная доза гонадотропинов на ооцит — 175 МЕ. В посттрансферном периоде прогестерон в комбинации с эстрогенами получали 30 (83,3%) пациенток, 6 (16,7%) — монотерапию прогестероном. Биохимически подтвержденная беременность наступила у 12 (33,3%) женщин.

При анализе показателей гемостаза статистически значимые различия в результатах скрининговых тестов не обнаружены (табл. 3). Выявлено значимое повышение концентраций ФМ и D-д в основной группе по сравнению с таковыми в контрольной ($p < 0,0001$). Медиана уровня ФМ в обеих группах не превышала референсный диапазон, установлен-

ный производителем. Медиана уровня D-д также была значимо выше в основной группе — 0,6 мкг/мл, она превышала референсное значение в 22 (61,1%) случаях; в контрольной группе показатель был равен 0,32 мкг/мл (рис. 1).

При поиске возможных факторов, влияющих на развитие гиперкоагуляционного состояния, не найдена связь исследуемых показателей с ожирением ($p > 0,05$). Фактор бесплодия, в частности ановуляторное, трубно-перитонеальное бесплодие, также не оказал влияния на повышение содержания исследуемых маркеров. Стоит отметить, что среди пациенток основной группы увеличение уровня ФМ наблюдалось при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, однако значимые отличия от женщин, имеющих бесплодие другой этиологии, не выявлены ($p = 0,09$).

У пациенток с биохимически подтвержденной беременностью концентрация ФМ оказалась статистически значимо выше, чем у женщин с отсутствием беременности в результате проведения ЭКО, при этом различий по уровню D-д между ними не было ($p < 0,001$ и $p = 0,96$ соответственно) (рис. 2).

Таблица 3 / Table 3

Средние показатели скрининговых тестов оценки системы гемостаза пациенток исследуемых групп, $M \pm SD$
Screening test results of hemostasis system in study groups, $M \pm SD$

Показатели / Parameter	Основная группа / Main group (n = 36)	Контрольная группа / Control group (n = 32)	P-value
Протромбиновое время, с / Prothrombin time, s	10,89 ± 0,56	10,93 ± 0,64	0,916
Протромбин по Квику / Quick's value, %	102,0 ± 9,43	101,17 ± 11,09	0,897
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с / Partial thromboplastin time, s	32,23 ± 3,42	32,52 ± 2,99	0,895
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,63 ± 0,32	2,86 ± 0,50	0,404

Рис. 1. Медиана уровней фибрина-мономера и D-димера.

* Отличия от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,0001$)

Fig. 1. Median fibrin-monomer and D-dimer.

* Statistically significant differences vs. controls ($p < 0.0001$)

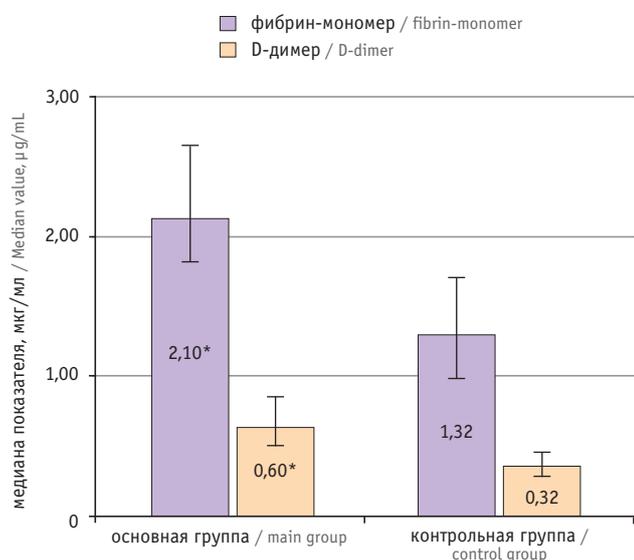
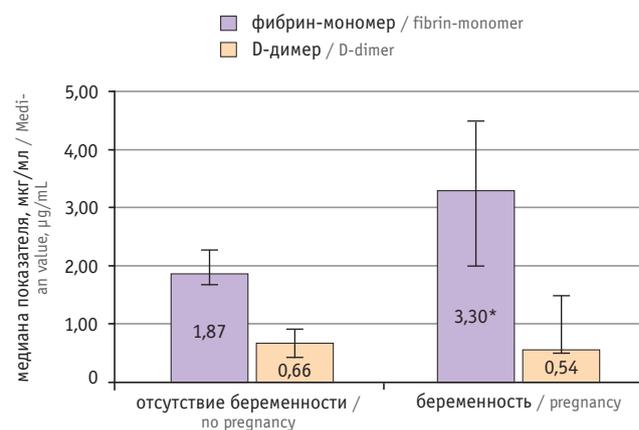


Рис. 2. Уровни фибрина-мономера и D-димера у пациенток с биохимически подтвержденной беременностью и отсутствием беременности в основной группе.

* Отличие от пациенток с отсутствием беременности статистически значимо ($p < 0,001$)

Fig. 2. Fibrin-monomer and D-dimer in patients with biochemically confirmed pregnancy and no pregnancy in the study group.

* Statistically significant differences vs. non-pregnant women ($p < 0.001$)



ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают данные относительно повышения прокоагулянтного потенциала крови у пациенток в программах ВРТ. Известно, что длительную активацию гемостаза вызывают высокие уровни эстрогенов за счет увеличения синтеза в печени таких факторов, как фактор Виллебранда, факторы V, VIII и фибриноген, при одновременном снижении содержания антикоагулянтов — протеина С, S и антитромбина [10]. Оказывая прямое влияние на тонус периферических сосудов, эстрогены способствуют замедлению тока крови и высвобождению из циркулирующих моноцитов тканевого фактора, активируя каскад коагуляции без явного повреждения стенок сосудов. Дополнительный вклад в повышение уровней факторов свертывания вносит введение хорионического гонадотропина.

Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические процессы, пик активности которых достигается в течение недели [11]. В исследовании A. Filipović-Pierucci и соавт. представлены данные о повышенном риске ВТЭО у пациенток на фоне стимуляции овуляции в циклах ЭКО по сравнению с таковым при спонтанно наступившей беременности [12]. Результаты работы E. Grandone и соавт. говорят о высоких рисках тромбозмболии легочной артерии и у пациенток с неудачей в цикле ВРТ [13].

Мы обнаружили отсутствие изменения параметров клоттинговых тестов исследования системы гемостаза и повышение уровней ФМ и D-д в циклах ЭКО. Увеличение концентрации ФМ оказалось более значимым, чем D-д. Возможно, это связано с низкой специфичностью теста, и повышенный уровень D-д может быть обусловлен такими патологическими состояниями, как сепсис, злокачественные новообразования, воспаление, оперативные вмешательства. Известно также о повышении его содержания у беременных женщин и о прямой связи со сроком гестации [14, 15].

ФМ — это промежуточный продукт на пути формирования фибрина, уровень которого не зависит от экстравазальных отложений последнего и не претерпевает значимых изменений во всех триместрах физиологически протекающей беременности. Однако он значительно возрастает при ВТЭО, что позволяет говорить о нем как о раннем и специфичном маркере тромботических эпизодов, в том числе и в период беременности [16, 17].

Несмотря на прокоагулянтный сдвиг, реализация тромбозов наблюдается отнюдь не у всех пациенток, что говорит о воздействии дополнительных факторов, таких как гиперинсулинемия, ожирение, метаболические нарушения и другие. По данным литературы, повышенные уровни исследу-

емых маркеров у беременных ассоциированы с возрастом, гестационным сроком, ИМТ и курением [15, 18].

Статистически значимые результаты, касающиеся связи изучаемых показателей с ожирением, возрастом и фактором бесплодия, нами не получены, но выявлено повышение уровня ФМ у женщин с эндометриозом. Это согласуется с данными опубликованных исследований. Группа специалистов Парижского университета под руководством S. Epelboin представила результаты общенационального когортного исследования, согласно которому эндометриоз независимо от других факторов увеличивал риск венозных тромбозов, преэклампсии, предлежания плаценты, преждевременных родов и пороков развития плода [19].

В основной группе уровень ФМ был выше в 1,8 раза у пациенток с биохимически подтвержденной беременностью, чем у женщин с отрицательным исходом ЭКО, и в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. Это подтверждает мнение ряда авторов о том, что нарастание прокоагулянтных свойств крови начинается с ранних сроков беременности [20, 21].

Риск тромбозмоблических осложнений у беременных в первом триместре, получавших лечение с помощью ВРТ, составляет 0,2% при одноплодной беременности и 0,3% при многоплодной беременности, что в 3–10 раз выше, чем в популяции женщин с физиологической беременностью [22].

Открытым остается вопрос о необходимости фармакологической профилактики ВТЭО у пациенток в программах ЭКО. Решение в каждом случае необходимо принимать индивидуально по совокупности факторов риска ВТЭО, которые могут присутствовать у женщины, проходящей протокол ЭКО со стимуляцией овуляции. Для получения доказательств значимости патофизиологических изменений необходимы продолжение работы с набором больших групп женщин и изучение динамики исследуемых показателей, в том числе и при физиологической беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В программах ЭКО уровни фибрина-мономера (ФМ) и D-димера значительно повышаются, что говорит о развитии гиперкоагуляционного состояния. Увеличение уровня ФМ оказалось более существенным, что позволяет рассматривать его как ранний и специфичный маркер фибринообразования. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием содержание ФМ было выше, чем у женщин, страдающих бесплодием иной этиологии, однако статистически значимые различия не выявлены, что может быть обусловлено небольшим количеством обследуемых.

Требуется продолжение исследований с большим количеством участниц для решения вопроса о необходимости антикоагулянтной профилактики венозных тромбозмоблических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sucker C. Prophylaxis and therapy of venous thrombotic events (VTE) in pregnancy and the postpartum period. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020; 80(1): 48–59. DOI: 10.1055/a-1030-4546
2. Bates S., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 41(1): 92–128. DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0
3. RCOG Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. London: RCOG; 2015.
4. Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Белокриницкая Т.Е. и др. Профилактика венозных тромбозмоблических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). М.; 2014. 32 с. [Sukhikh T.G., Filippov O.S., Belokrinitskaya T.E. et al. Prevention of venous thromboembolic events in obstetrics and gynaecology. Clinical recommendations (protocol). M.; 2014. 32 p. (in Russian)]
5. Mahajan N., Naidu P., Gupta S. et al. Deep venous thrombosis in a patient undergoing in-vitro fertilization with oocyte donation. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015; 8(3): 182–5. DOI: 10.4103/0974-1208.165150
6. Grandone E., Villani M., Dentali F. et al. Low-molecular weight heparin in pregnancies after ART — a retrospective study. *Thromb. Res.* 2014; 134(2): 336–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.06.004
7. Lodigiani C., Dentali F., Banfi E. et al. The effect of parnaparin sodium on in vitro fertilization outcome: a prospective randomized

- controlled trial. *Thromb. Res.* 2017; 159: 116–21. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.08.006
8. Seshadri S., Sunkara S.K., Khalaf Y. et al. Effect of heparin on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 25(6): 572–84. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.08.007
 9. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В. и др. Оценка состояния гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018; 18(3–2): 2–37. [Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V. et al. Assessment of hemostasis in physiological pregnancy (methodic recommendations). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018; 18(3–2): 2–37. (in Russian)]
 10. Westerlund E., Henriksson P., Wallén H. et al. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb. Res.* 2012; 130(4): 649–53. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.024
 11. Nelson S.M. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb. Res.* 2013; 131(suppl.1): S1–3. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)00023-6
 12. Filipovic-Pierucci A., Gabet A., Deneux-Tharaux C. et al. Arterial and venous complications after fertility treatment: a French nationwide cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 237: 57–63. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.034
 13. Grandone E., Di Micco P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2018; 118(11): 1962–8. DOI: 10.1055/s-0038-1673402
 14. Момот А.П., Молчанова И.В., Цыпкина Л.П. Изменения системы гемостаза в цикле ЭКО и их влияние на эффективность процедуры. *Бюллетень медицинской науки.* 2017; 4(8): 77–81. [Momot A.P., Molchanova I.V., Tsyapkina L.P. Alterations of the hemostatic system in the IVF cycle and their influence on the procedure efficiency. *Bulletin of Medical Science.* 2017; 4(8): 77–81. (in Russian)]. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.4(8).77-81
 15. Grossman K., Arya R., Peixoto A. et al. Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(4): 466.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.05.013
 16. Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Власов В.С. и др. Оценка фибрин-мономера и D-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2020; 9: 73–81 [Godzoeva A.O., Zazerskaya I.E., Vlasov V.S. et al. Fibrin monomer and D-dimer in infertile women undergoing assisted reproductive technology. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 9: 73–81. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.9.73-81
 17. Memon A., Sundquist K., PirouziFard M. et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2018; 181(3): 378–85. DOI: 10.1111/bjh.15206
 18. Hansen A., Kesmodel U., Juul S. et al. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 611–17. DOI: 10.1093/humrep/det458
 19. Epelboin S., Labrosse J., Fauque P. et al. Endometriosis and assisted reproductive techniques independently related to mother-child morbidities: a French longitudinal national study. *Reprod. Biomed. Online.* 2021; 42(3): 627–33. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.11.017
 20. Rova K., Passmark H., Lindqvist P. OC-01 Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization — an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Thromb. Res.* 2013; 131(suppl.1): S71. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70027-6
 21. Henriksson P., Westerlund E., Wallén H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization. *Obstet. Anesthesia Digest.* 2014; 34(1): 22–3. DOI: 10.1097/01.aoa.0000443362.78919.bc
 22. Sennström M., Rova K., Hellgren M. et al. Thromboembolism and in vitro fertilization — a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(9): 1045–52. DOI: 10.1111/aogs.13147 

Поступила / Received: 16.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.04.2021