

*На правах рукописи*

**ВЛАСОВ**  
**Владимир Сергеевич**

**ФИБРИН-МОНОМЕР КАК ЛАБОРАТОРНЫЙ МАРКЕР АКТИВАЦИИ  
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

**3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ  
**Вавилова Татьяна Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Николаева Мария Геннадьевна** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, профессор;

**Иванец Татьяна Юрьевна** - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиничко-диагностическая лаборатория, заведующая.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» марта 2024 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 04.1.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54 и на сайте <https://nrcerm.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук доцент

**Санников Максим Валерьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Изменения в системе гемостаза развиваются на всем сроке даже неосложненного периода гестации. Формирование физиологического гиперкоагуляционного состояния обеспечивает адекватность функционирования кровеносной системы матери и плода и, вместе с тем, обеспечивает защиту от кровопотери в процессе родоразрешения [Ataullakhanov F. I., 2016; Bagot C. N., 2017]. Формирующийся гиперкоагуляционный синдром в комплексе с венозным застоем в органах малого таза и нижних конечностях увеличивают риск развития тромбоза глубоких вен приблизительно в 5-6 раз по сравнению с небеременными женщинами и являются главной причиной венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности и родов [Стрюк Р. И., 2018; Ataullakhanov F. I., 2016; Bates S. M., 2018].

У значительного числа женщин беременность наступает не в естественном цикле, а в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), ставших частью рутинного подхода к решению проблемы деторождения. Общая распространенность ВТЭО при применении ВРТ составляет приблизительно 0,08 – 0,11% всех циклов, что, по сравнению с базовым риском ВТЭО у женщин репродуктивного возраста, представляет собой более чем 10-кратное увеличение риска [Gialeraki A., 2018; Jacobsen A. F., 2021; Sammaritano L. R., 2021]. При этом, реализация программ ВРТ не является самостоятельным показанием к назначению препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а научные исследования, описывающие степень активации свертывания крови в данной группе женщин, немногочисленны и не включают в себя оценку концентрации фибриномономера [Шмаков Р. Г., 2022; Nelson-Piercy C., 2015].

Одними из тяжелейших осложнений беременности, связанных с выраженными изменениями в системе гемостаза, являются эклампсия и преэклампсия (ПЭ). ПЭ развивается у 2-8% всех беременных, манифестация клинических проявлений обычно наступает после 20 недели гестации [Стрюк Р. И., 2018; Jeyabalan A., 2013]. Считается, что развивающиеся при ПЭ воспалительные реакции и иммунная дисфункция приводят к еще большему, чем при физиологической беременности, смещению гемостатического баланса в сторону прокоагуляции и увеличению риска ВТЭО [Han L., 2014; Orichka M. A., 2021; Pinheiro M. V., 2013]. Однако, на сегодняшний день не разработаны критерии лабораторной оценки степени выраженности гиперкоагуляции и активации свертывания при ПЭ, позволяющие сделать обоснованное заключение об их наличии и возможной пользе применения НМГ в данной группе пациенток.

С другой стороны, предлежание и вращение (аномальная инвазия) плаценты (ПП и ВП) вместе с преждевременной отслойкой плаценты, являются причиной 47,6% случаев в структуре материнской смертности от кровотечений [Филиппов О. С., 2020; Шмаков Р. Г., 2021]. Известно, что одна из главных

причин аномальной инвазии плаценты - родоразрешение путем кесарева сечения (КС) в анамнезе [Cali G., 2013; Gurol-Urganci I., 2011; Mucio B. De, 2019]. При этом, ПП и ВП представляют собой абсолютное показание к родоразрешению путем КС, а общая распространенность КС увеличивается с каждым годом как в России, так и за рубежом [Жаркин Н. А., 2019; Савельева Г. М., 2022; Betran A. P., 2016]. При этом, доля публикаций, предоставляющих информацию о состоянии гемостатического баланса и активации системы свертывания у данной группы пациенток, крайне мала.

Вопрос о лабораторной оценке и мониторинге системы гемостаза при гиперкоагуляционных состояниях у беременных до настоящего времени не решен. Скрининговыми методиками оценки плазменного гемостаза являются тесты ПВ, АЧТВ и определение концентрации фибриногена. Время свертывания *in vitro*, измеряемое в методиках ПВ и АЧТВ, характеризует только 3-5% всего генерируемого тромбина, что не позволяет использовать результаты данных тестов для оценки активации системы свертывания [Dang X. T., 2022; Lecut C., 2015]. Информативность измерения концентрации фибриногена, являющегося белком острой фазы воспаления и обладающего тенденцией к увеличению концентрации на всем сроке гестации, также сильно ограничена при необходимости выявления гиперкоагуляционных состояний [Hansen A. T., 2011].

Повсеместно используемым маркером исключения ВТЭО, прогнозирования рецидивов тромбозов и дополнительной оценки эффективности антикоагулянтной терапии является D-димер, однако вопрос интерпретации результатов его измерения у беременных женщин остается без решения. Было установлено, что, в первом триместре физиологической неосложненной беременности у 84 %, во втором у 33 %, а в третьем триместре только у 1 % беременных был отмечен уровень D-димера ниже значения cut-off для используемой методики [Bellesini M., 2021; Kovac M., 2010].

В связи с низкой информативностью применения основных методик оценки плазменного гемостаза в группе беременных женщин, актуален поиск лабораторного маркера, измерение уровня которого сможет предоставить достоверную информацию о состоянии активации системы гемостаза «здесь и сейчас». Наибольшим потенциалом в этом отношении обладает измерение концентрации фибрин-мономера (ФМ), представляющего собой ранний маркер активации свертывания. Однако, клиническая значимость данного показателя при различных клинических ситуациях, в том числе при беременности, не определена. До настоящего времени в Российской Федерации не проводились комплексные исследования, направленные на изучение вопроса изменения концентрации ФМ при нормально протекающей и осложненной беременности, а также у женщин в программах ВРТ.

**Степень разработанности темы.** ФМ представляет собой ранний маркер активации свертывания и образуется под действием тромбина на молекулу фибриногена при отщеплении от нее фибринопептидов А и В. Молекулы фибрин-мономера могут связываться и образовывать растворимые фибрин-

мономерные комплексы (РФМК) с продуктами деградации фибрина и фибриногеном. Современные иммунологические методики позволяют таргетно и корректно измерить концентрацию искомой структуры даже в составе комплексов [Westerlund E., 2013]. Наибольшее количество литературных источников описывают клиническую значимость ФМ в качестве фибрин-ассоциированного маркера при диагностике синдрома ДВС [Park K. J., 2011; Singh N., 2017; Zheng X., 2021]. Представлены данные, что уровень ФМ при ВТЭО начинает повышаться за ~7 дней до начала клинических проявлений тромбоза, достигает пиковых значений в день тромбообразования и начинает снижаться на 2й-3й день после острой фазы тромботического события [Ezaki M., 2023]. При этом, чувствительность и отрицательная прогностическая значимость концентрации ФМ в отношении ВТЭО не уступают, а специфичность и положительная предсказательная значимость даже превосходят значения, определенные для D-димера [Mirshahi S., 2014]. В то же время, были продемонстрированы результаты измерения ФМ как маркера эффективности проводимой антикоагулянтной терапии с нормализацией его концентрации в течение 3-6 дней после острой фазы ВТЭО и назначения адекватной терапии антикоагулянтами [Петухова Е. В., 2014].

Перспективы измерения ФМ при беременности обусловлены стабильностью концентрации данного биомаркера на фоне неосложненной беременности, что, вероятно, связано с высокой, по сравнению с D-димером, скоростью элиминации из организма (~2,3 часа против ~16 часов соответственно) и выраженным повышением уровня в крови только при гиперпродукции тромбина в результате активации системы коагуляции [Воробьева Н. А., 2016; Kristoffersen A. H., 2019; Röhl H., 2015; Takahashi D., 2013]. Другой важной характеристикой ФМ является его большой, по сравнению с D-димером, размер молекулы, что затрудняет неспецифическое повышение концентрации ФМ в кровотоке при экстравазальной генерации фибрина и позволяет селективно оценить концентрацию ФМ, образованного внутри сосудистого русла [Hardy M., 2022; Trimaille A., 2021].

В современной научной литературе не освещены вопросы изменения концентрации ФМ на фоне применения гормональной нагрузки в программах ВРТ, а также у беременных женщин с такими осложнениями как ПЭ, ПП и ВП. Таким образом, актуальной областью научного поиска является измерение и анализ полученных результатов концентрации ФМ у женщин при реализации программ ВРТ, у беременных с ПЭ, ПП и ВП для получения объективных данных о состоянии активации свертывания крови в данных группах.

В то же время, ФМ остается биомаркером, измерение которого доступно в современной лабораторной диагностике, однако рутинное его назначение всем беременным женщинам с подозрением на активацию системы свертывания крови без должной селективности приведет к значительному увеличению финансовой нагрузки на лабораторию. В данной связи актуален поиск новых методов и алгоритмов предтестовой стратификации пациенток на

группы риска выявления повышенного уровня ФМ с целью проведения последующего прямого измерения концентрации данного биомаркера.

**Цель исследования.** Определить клинико-лабораторное значение измерения концентрации фибрин-мономера методом иммунотурбидиметрии в оценке активации свертывания крови при нормально протекающей и осложненной беременности, а также в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ результатов измерения концентраций фибрин-мономера и D-димера у женщин, получающих лечение на раннем этапе реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий.

2. Проанализировать результаты измерения концентраций фибрин-мономера, D-димера и показателей теста генерации тромбина у беременных с развившейся преэклампсией.

3. Проанализировать результаты измерения и определить клиническое значение концентраций фибрин-мономера, D-димера и показателей теста генерации тромбина у беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты на позднем сроке гестации и после проведения кесарева сечения.

4. Разработать прогностическую модель превышения концентрацией фибрин-мономера верхнего предела референтного интервала при беременности с использованием методов машинного обучения и предложить алгоритм применения разработанной модели в лабораторной практике.

**Научная новизна исследования.** Впервые проведено комплексное измерение скрининговых клоттинговых тестов системы гемостаза, концентрации D-димера, показателей теста генерации тромбина и концентрации фибрин-мономера у женщин с осложненной беременностью; выполнена сравнительная оценка направленности изменений результатов рутинных клоттинговых тестов системы гемостаза, концентрации D-димера и показателей теста генерации тромбина с ранним маркером активации свертывания – фибрин-мономером при осложненной беременности; впервые выполнены комплексное измерение и анализ результатов скрининговых клоттинговых тестов гемостаза, а также концентраций фибрин-мономера и D-димера у женщин в программах ВРТ; оценено наличие корреляционных связей между результатами проведенных исследований в обследованных группах.

Впервые определено значение cut-off концентрации ФМ для предсказания развития послеродового кровотечения  $> 1000$  мл у пациенток с ПП и ВП после КС.

Впервые проведен математический анализ, разработана и валидирована на независимой выборке модель, а также предложен алгоритм прогнозирования повышения уровня фибрин-мономера у беременных женщин, основанный на определении тромбинового времени и D-димера.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Показано, что у женщин в программах ВРТ на этапе после переноса эмбриона в полость матки

система свертывания крови пребывает в неактивном состоянии, что подтверждается низкими уровнями ФМ и D-димера, а измерение концентрации ФМ может рассматриваться как способ раннего выявления гемостатического дисбаланса и активации свертывания.

Установлено, что выраженность процессов активации свертывания крови и изменения концентрации ФМ у беременных с ПЭ характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью, что позволяет выделить пациенток группы риска развития осложнений, требующих дополнительного наблюдения.

Продемонстрировано, что концентрация ФМ отражает наличие выраженной активации свертывания в результате поступления в кровь больших количеств тканевого фактора при родоразрешении путем КС. Также продемонстрировано, что увеличение концентрации ФМ ассоциировано не только с риском тромботических событий, но может выступать в роли прогностического маркера развития послеродового кровотечения  $> 1000$  мл при родоразрешении путем КС.

Доказано, что в повседневной лабораторной практике может быть использован прогностический алгоритм повышения концентрации ФМ у беременных, основанный на результатах измерения тромбинового времени и концентрации D-димера. Использование указанного алгоритма позволит идентифицировать беременных, количественное измерение концентрации ФМ для которых будет нести наибольшую значимость.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа выполнена как ретроспективно-проспективное обсервационное клинико-лабораторное исследование. При проведении исследования применялись современные приемы лабораторной диагностики: измерение времени образования фибринового сгустка в тестах ПВ, АЧТВ и фибриноген по методу Clauss, измерение концентрации D-димера и фибрин-мономера методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением, а также определение показателей теста генерации тромбина по методу Hemker с использованием высокотехнологичного оборудования. Полученные результаты измерений оценивались с учетом современных представлений о функционировании системы гемостаза у беременных женщин и женщин в программах ВРТ, а также при использовании актуальных версий программ для статистической обработки данных, математического анализа и методов машинного обучения.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Измерение концентрации фибрин-мономера у женщин, получающих лечение в программах вспомогательных репродуктивных технологий на этапе после переноса эмбриона в полость матки, не несет дополнительной информации о состоянии свертывания крови и нецелесообразно в данной группе пациенток. Беременность, осложненная развитием преэклампсии, характеризуется повышением концентрации фибрин-

мономера, который демонстрирует более динамичную реакцию на процесс активации коагуляции, чем D-димер, и рекомендован к использованию в клиничко-лабораторной оценке состояния внутрисосудистой активации свертывания крови «здесь и сейчас».

2. Внедрение в клиническую практику измерения концентрации фибрин-мономера у беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты позволяет выявить пациенток группы риска развития послеродового кровотечения при родоразрешении путем кесарева сечения.

3. Использование разработанного прогностического алгоритма позволяет стратифицировать беременных женщин на группы высокой и низкой вероятности выявления повышенного уровня фибрин-мономера, а также обеспечивает возможность селективного количественного измерения данного анализа с целью оценки выраженности активации свертывания.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа выполнена как ретроспективно-проспективное обсервационное клиничко-лабораторное исследование. При проведении исследования применялись современные приемы лабораторной диагностики: измерение времени образования фибринового сгустка в тестах ПВ, АЧТВ и фибриноген по методу Clauss, измерение концентрации D-димера и фибрин-мономера методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением, а также определение показателей теста генерации тромбина по методу Hemker с использованием высокотехнологичного оборудования. Полученные результаты измерений оценивались с учетом современных представлений о функционировании системы гемостаза у беременных женщин и женщин в программах ВРТ, а также при использовании актуальных версий программ для статистической обработки данных, математического анализа и методов машинного обучения.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов и их обработки обеспечена достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных женщин, использованием широкого спектра современных лабораторных и статистических методов обработки данных, а также применением методов математического анализа. Подробный анализ данных стал основой полученных результатов научной работы.

Материалы и основные положения диссертации докладывались и обсуждались на International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress 2020, июль 2020; XXV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика лабораторных исследований», Москва, сентябрь 2020 года; VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, февраль 2021 года, 4 Клиничко-лабораторном форуме, Санкт-Петербург, июнь 2022 года, XXVIII Всероссийской научно-практической конференции «Научные лабораторные технологии для клинической практики», Москва, март 2023 года,

XII Международной научной конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт», Санкт-Петербург, апрель 2023 года.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

**Личный вклад автора.** Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении цели и задач исследования, подготовке образцов биоматериала и проведении большей части лабораторных исследований. Все представленные в диссертационном исследовании материалы получены, обобщены, статистически обработаны и проанализированы автором лично.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты научной работы внедрены в учебный процесс кафедры лабораторной медицины и генетики лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России в виде лекции «Физиология системы гемостаза», семинара «Исследования системы гемостаза», программ постдипломного профессионального образования «Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики» и «Клинические и лабораторные проблемы патологии гемостаза», а также в практику работы клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций Камчатского края, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Акушерство и гинекология».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, иллюстрирована 11 рисунками и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, приложения. Список литературы содержит 253 источника (из которых 22 отечественных и 231 зарубежный).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В работу было включено 1170 женщин и сформированы следующие 5 групп:

Группа 1 – женщины с бесплодием, получающие лечение в программах ВРТ, на этапе после переноса эмбриона в полость матки (n=69).

Группа 2 – беременные женщины с преэклампсией умеренной или тяжелой степени на сроках с 20-й по 40-ю неделю гестации (n=86).

Группа 3 – беременные женщины с полным предлежанием и аномальной инвазией плаценты, родоразрешенные путем КС в плановом порядке (n=11). Измерение лабораторных параметров выполнялось в двух точках: группа 3а –

на 36-37 неделе гестации и группа 3b – в течение 24 часов после родоразрешения.

Группа 4 – контрольная группа, которую составили 107 женщин с нормальной беременностью в I (n=95) и II-III (n=12) триместрах гестации.

Характеристика групп 1-4 представлена в Таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика женщин, включенных в исследование

Группа	Срок гестации, недели (M±SD (min-max))
Группа 1 (n=69)	Не применимо
Группа 2 (n=86)	34,43±4,72 (22-40)
Группа 3a (n=11)	36,27±0,47 (36-37)
Группа 3b (n=11)	Не применимо
Группа 4 (n=107)	10,07±4,02 (5-34)

Группа 5 – беременные, результаты обследования которых использовались для разработки и валидации модели прогнозирования повышения концентрации ФМ (n=897). В данную группу были включены все беременные женщины с известными результатами измерений ПВ, АЧТВ, концентрации фибриногена по Clauss, ТВ и концентрации D-димера, выполненных в пределах 24 часов от времени измерения ФМ, а также диагнозом по МКБ X и сроком гестации.

Беременные в группе 5 были случайным образом разделены на 2 подгруппы: группа 5a (n=512) – обучающая выборка для разработки прогностической модели; группа 5b (n=385) – тестовая выборка для валидации прогностической модели. Медиана срока гестации в группе 5a составила 20 [11,5 – 30,0] недель и была значимо выше ( $p < 0,01$ ) чем в группе 5b (18 [14,0 – 28,0]).

Критерии невключения женщин в группы 1-4: проводимая антикоагулянтная терапия, подтвержденная тромбофилия, злокачественные новообразования, развитие синдрома гиперстимуляции яичников.

Критерии невключения беременных женщин в группы 5a и 5b не были определены, т.к. научный поиск был направлен на разработку прогностической модели для всех беременных женщин вне зависимости от наличия у них коморбидной патологии и использования лекарственных препаратов.

#### 1. Лабораторные методы.

Взятие крови для проведения исследований и пробоподготовка выполнялись в соответствии с официальными инструкциями к реагентам. При необходимости отложенного проведения исследований выполнялось получение бестромбоцитной плазмы, аликвотирование и замораживание при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Разморозку образцов плазмы выполняли при  $37^{\circ}\text{C}$ .

Для измерения показателей плазменного гемостаза использовались анализаторы STA-Compact и STA-Compact Max (Diagnostica Stago S.A.S., Франция), а также оригинальные реагенты и расходные материалы.

Измерение параметров теста генерации тромбина (ТГТ) выполнялось методом по Hemker H.C. [Hemker H. C., 2003] с использованием реагентов

компании Thrombinoscope B.V. (Маастрихт, Нидерланды), планшетного флюориметра Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher SCIENTIFIC, Финляндия) и программного обеспечения Thrombinoscope 3.0.0.26.

## 2. Статистические методы.

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 12.0 (TIBCO Software Inc.) и MedCalc 20.104 (MedCalc Software Ltd). Для описания количественных данных использовали значения медианы и интерквартильного размаха Me [Q1 - Q3]. Выбор статистических методов анализа осуществлялся в зависимости от объема и характера распределения данных в выборке. Оценку коэффициентов корреляции и силы связи проводили по шкале Чеддока. Отрицательное значение  $r$  расценивалось как отрицательная корреляционная связь. Критической величиной уровня значимости всех статистических тестов ( $p$ ) считался  $p \leq 0,05$ .

## 3. Математические методы.

Для разработки прогностической модели в группе 5а использовался метод символьной регрессии: с помощью генетического программирования из элементарных функций составляются формулы, наилучшим образом описывающие имеющиеся данные. После нахождения общего вида модели ее параметры оптимизировались методом роя частиц [Schmidt M., 2009]. Процессы оптимизации параметров модели и кросс-валидации выполнялись в программной среде R. Все использованные программные команды опубликованы на ресурсе GitHub [GitHub, 2022].

## Результаты исследования

### ***Показатели скрининговых клоттинговых исследований гемостаза и концентрации маркеров активации свертывания при использовании вспомогательных репродуктивных технологий***

Медианы ПВ по Quick и АЧТВ у женщин в программах ВРТ оставались в пределах референтных интервалов (РИ) для общей популяции. У беременных в контрольной группе медиана ПВ по Quick соответствовала РИ для общей популяции, а медиана АЧТВ не выходила за пределы РИ для медианного срока гестации в данной группе – 10 недель (Таблица 2).

Таблица 2.

Результаты рутинных клоттинговых исследований системы гемостаза у пациенток в программах ВРТ (группа 1) при сравнении с результатами, полученными в контрольной группе (группа 4), Me [Q1 - Q3]

	Группа 1	Группа 4
ПВ по Quick (%)	101 [92 - 108]	100 [93 - 107]
АЧТВ (сек)	32,7 [30,7 - 34,7]	31,7 [30,1 - 33,0]
Концентрация фибриногена (г/л)	2,82 [2,4 - 3,22]*	4,03 [3,65 - 4,42]

Примечание: \* -  $p < 0,001$  – достоверность различий по отношению к группе 4 (контрольная группа).

Полученные результаты соответствуют литературным данным, об отсутствии значительных изменений данных скрининговых тестов при развитии беременности [Szecsi P. B., 2010].

Концентрация фибриногена в группе женщин с неосложненной беременностью была статистически значимо выше по сравнению с таковой у женщин в программах ВРТ, что объясняется повышением уровня данного маркера с увеличением срока гестации.

У пациенток в программах ВРТ и женщин с неосложненной беременностью было отмечено отсутствие значимых повышений ФМ и D-димера. Медиана концентрации ФМ в обеих группах была  $< 6$  мкг/мл (верхний предел РИ для общей популяции). Достоверные различия концентраций ФМ и D-димера между группами отсутствовали ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3).

Таблица 3.

Результаты измерения концентраций ФМ и D-димера у пациенток в программах ВРТ (группа 1) при сравнении с результатами, полученными в контрольной группе (группа 4), Me [Q1 - Q3]

	Группа 1	Группа 4
Концентрация ФМ (мкг/мл)	5,0 [5,0 - 5,0]	5,0 [5,0 - 5,0]
Концентрация D-димера (мкг/мл)	0,46 [0,30 - 0,75]	0,51 [0,32 - 0,76]

Полученные результаты измерения концентрации ФМ свидетельствуют об отсутствии выраженной активации свертывания на данном этапе реализации программ ВРТ, а уровень D-димера, не превышающий значение cut-off для общей популяции (0,5 мкг/мл), подкрепляет положение о том, что на раннем этапе реализации программ ВРТ гормон-ассоциированное повышение гемостатического потенциала крови не приводит к образованию значимого количества фибрина и кумуляции продуктов его деградации.

***Показатели скрининговых клоттинговых исследований гемостаза, теста генерации тромбина и концентрации маркеров активации свертывания при развитии преэклампсии***

У беременных женщин с ПЭ были отмечены значимые повышение ПВ по Quick, укорочение АЧТВ и повышение концентрации фибриногена (Таблица 4).

Таблица 4.

Результаты рутинных клоттинговых исследований системы гемостаза у беременных с ПЭ (группа 2) при сравнении с результатами, полученными в контрольной группе (группа 4), Me [Q1 - Q3]

	Группа 2	Группа 4
ПВ по Quick (%)	118 [109 - 126]*	100 [93 - 107]
АЧТВ (сек)	27,6 [25,8 - 30,1]*	31,7 [30,1 - 33,0]
Концентрация фибриногена (г/л)	4,56 [3,95 - 5,47]*	4,03 [3,65 - 4,42]

Примечание: \* -  $p < 0,001$  – достоверность различий по отношению к группе 4 (контрольная группа).

В группе женщин с ПЭ медиана результатов ПВ по Quick соответствовала РИ ( $> 70\%$ ), а медианы результатов АЧТВ и концентрации фибриногена не выходили за пределы РИ для неосложненной беременности при медианном сроке гестации в группе 2, составляющем 34 недели [Szecsi P. B., 2010].

При оценке уровней ФМ и D-димера в группе женщин с ПЭ по сравнению с контрольной группой было отмечено увеличение их концентрации (Таблица 5).

Таблица 5.

Результаты измерения концентраций ФМ и D-димера у беременных с ПЭ (группа 2) при сравнении с результатами, полученными в контрольной группе (группа 4), Ме [Q1 - Q3]

	Группа 2	Группа 4
Концентрация ФМ (мкг/мл)	5,0 [5,0 - 6,76]*	5,0 [5,0 - 5,0]
Концентрация D-димера (мкг/мл)	1,67 [1,1 - 2,52]*	0,51 [0,32 - 0,76]

Примечание: \* -  $p < 0,001$  – достоверность различий по отношению к группе 4 (контрольная группа).

Медиана концентрации ФМ у беременных с ПЭ не превышала верхний предел РИ для общей популяции ( $< 6$  мкг/мл). У отдельных пациенток (26,74%) были выявлены значения концентрации ФМ, превышающие указанный предел в несколько раз (Рисунок 1).

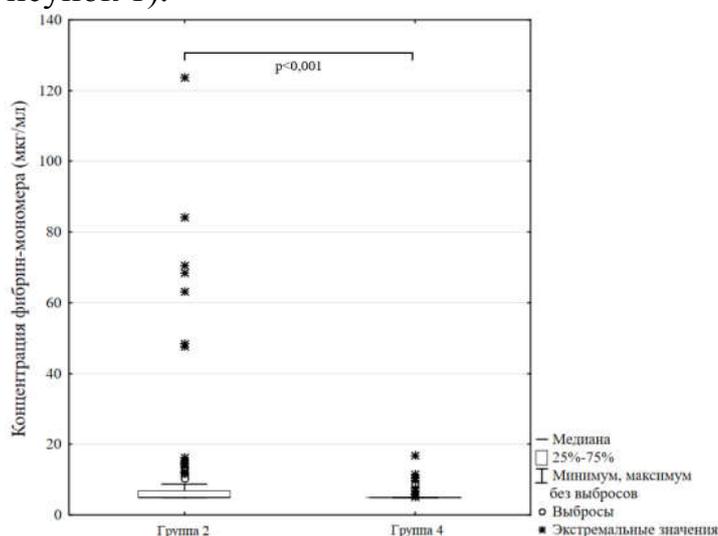


Рисунок 1. Концентрация фибрин-мономера у беременных с развившейся преэклампсией (группа 2) и в контрольной группе (группа 4).

Медиана уровня D-димера у беременных с ПЭ была в  $> 3$  раза выше чем в контрольной группе и превышала верхний предел РИ для соответствующего срока гестации в 20,24% случаев [Szecsi P. B., 2010] (Рисунок 2).

Выявленные отличия концентрации D-димера могут быть объяснены как патогенезом развития ПЭ, так и обстоятельством, что медиана срока гестации у беременных с ПЭ была выше таковой у беременных контрольной группы.

При использовании опубликованных Kristoffersen et al. ( $< 10,8$  мкг/мл) и Kawamura et al. ( $< 35$  мкг/мл) РИ ФМ при беременности, доля патологических значений ФМ была сокращена до 17,44% и 8,14% соответственно [Kawamura M., 2014; Kristoffersen A. H., 2019]. Вне зависимости от выбранного РИ, доля пациенток, у которых нарастание уровня ФМ было ассоциировано с повышением концентрации D-димера, существенно не изменялась (40,00% и 42,86% соответственно).

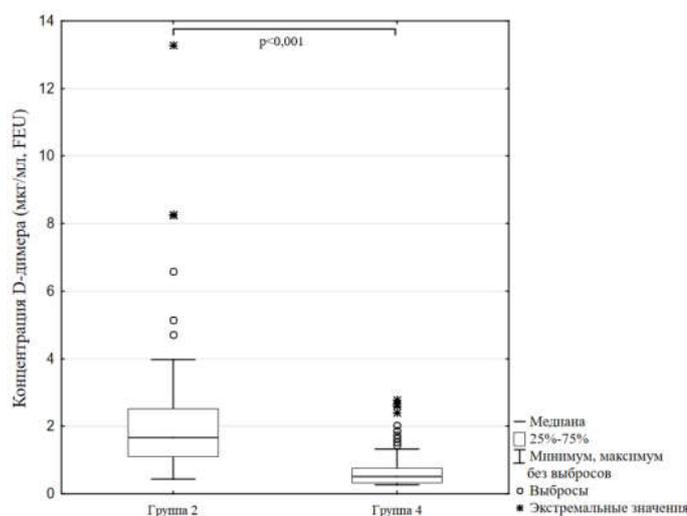


Рисунок 2. Концентрация D-димера у беременных с развившейся преэклампсией (группа 2) и в контрольной группе (группа 4).

В остальных случаях повышение уровня ФМ было изолировано от уровня D-димера, что свидетельствует об остроте процессов активации свертывания. Таким образом, значительное повышение уровня ФМ у беременных с ПЭ, как совместно с D-димером, так и изолированно, может характеризоваться как фактор риска развития ВТЭО и акушерских осложнений.

Изменение всех результатов ТГТ, выходящих за пределы РИ [Момот А. П., 2015], у пациенток с ПЭ носило однонаправленный характер (Таблица 6).

Таблица 6.

Параметры теста генерации тромбина у беременных с развившейся ПЭ (группа 2), Me [Q1 - Q3] и доли результатов, выходящих за пределы референтного интервала [Момот А. П., 2015]

	Группа 2	Доля результатов, выходящих за пределы референтного интервала
LT (мин)	3,67 [3,0 - 4,83]	68%, ↑
ETP (нмоль/л×мин)	2585 [2055 - 2969]	41%, ↑
Peak (нмоль/л)	314,27 [221,77 - 355,71]	23%, ↓
ttPeak (мин)	7,75 [6,83 - 11,83]	59%, ↑

Примечание: стрелками указаны направленности изменений соответствующих параметров.

Полученные результаты свидетельствуют о более медленном, по сравнению с неосложненной беременностью, развитии процессов генерации тромбина и достижения им пиковых значений при активации свертывания. При этом, некоторое увеличение ETP даже у пациенток со сниженным Peak свидетельствует о сохранении гемостатического ресурса, адекватного таковому при неосложненной беременности на соответствующем сроке гестации.

В группе беременных с ПЭ были выявлены значимые корреляционные связи (Рисунок 3).

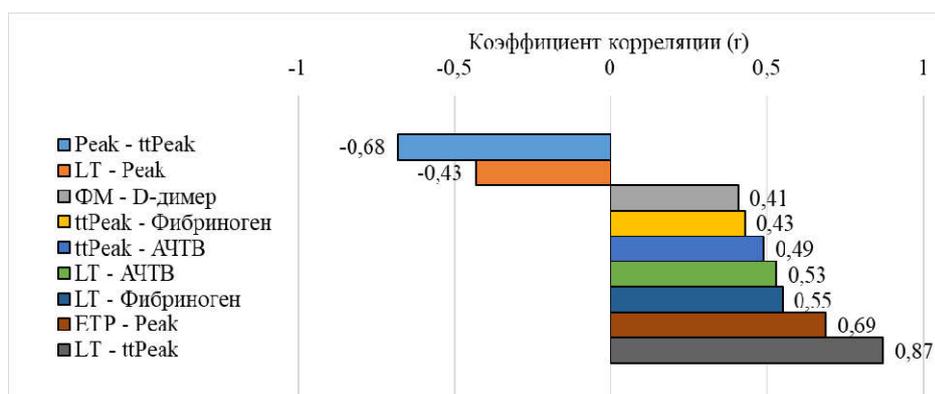


Рисунок 3. Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные связи, выявленные в группе беременных с преэклампсией (группа 2).

Выявление подобных связей между АЧТВ, концентрацией фибриногена и параметрами ТГТ при отсутствии таковых с уровнями D-димера и ФМ служит одним из доказательств ограниченного потенциала рутинных исследований гемостаза и ТГТ при необходимости выявления активации системы свертывания.

***Показатели скрининговых клоттинговых исследований гемостаза, теста генерации тромбина и концентрации маркеров активации свертывания у беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты***

У беременных с ПП и ВП не было выявлено значимых изменений ПВ по Quick, однако отмечено достоверное укорочение результатов АЧТВ (Таблица 7).

Таблица 7.

Результаты рутинных клоттинговых исследований системы гемостаза у беременных с ПП и ВП до (группа 3а) и после (группа 3б) КС при сравнении с результатами, полученными в контрольной группе (группа 4), Ме [Q1 - Q3]

	Группа 3а	Группа 3б	Группа 4
ПВ по Quick (%)	107 [96 - 113]	102 [96 - 109]	100 [93 - 107]
АЧТВ (сек)	26,7 [24,8 - 27,4]*	28,1 [25,0 - 31,7]**	31,7 [30,1 - 33,0]
Концентрация фибриногена (г/л)	3,72 [3,42 - 4,84]	2,8 [2,44 - 4,0]*, §	4,03 [3,65 - 4,42]

Примечание: \* -  $p < 0,001$  – достоверность различий по отношению к группе 4 (контрольная группа); \*\* -  $p < 0,01$  – достоверность различий по отношению к группе 4 (контрольная группа); § -  $p < 0,05$  – достоверность различий по отношению к группе 3а (беременные с ПП и ВП до родоразрешения путем КС)

Концентрация фибриногена у беременных с ПП и ВП до и после КС была снижена относительно РИ в 36,36% и 54,55% случаях соответственно. В группе беременных с ПП и ВП после КС медиана концентрации фибриногена выходила за пределы нижней границы РИ для дня родоразрешения через естественные родовые пути [Szecsi P. V., 2010]. Статистически значимые отличия концентрации фибриногена были выявлены при сравнении группы беременных с ПП и ВП после КС с группами беременных с ПП и ВП до КС и контрольной группой.

Концентрации маркеров активации свертывания при ПП и ВП как до, так и после КС были статистически значимо повышены по сравнению с таковыми при неосложненной беременности (Таблица 8).

Таблица 8.

Результаты измерения концентраций ФМ и D-димера у беременных с ПП и ВП до (группа 3а) и после (группа 3б) КС при сравнении с результатами, полученными в контрольной группе (группа 4), Me [Q1 - Q3]

	Группа 3а	Группа 3б	Группа 4
Концентрация ФМ (мкг/мл)	5,51 [5,0 - 14,83]**	101,5 [65,44 - 150,0]*, §§	5,0 [5,0 - 5,0]
Концентрация D-димера (мкг/мл)	1,86 [1,25 - 3,89]*	6,8 [3,89 - 10,77]*, §	0,51 [0,32 - 0,76]

Примечание: \* -  $p < 0,001$  – достоверность различий по отношению к группе 4 (контрольная группа); \*\* -  $p < 0,01$  – достоверность различий по отношению к группе 4 (контрольная группа); § -  $p < 0,001$  достоверность различий по отношению к группе 3а (беременные с ПП и ВП до родоразрешения путем КС); §§ -  $p < 0,01$  достоверность различий по отношению к группе 3а (беременные с ПП и ВП до родоразрешения путем КС)

Доля результатов измерения ФМ у беременных с ПП и ВП, превышающих границу РИ для общей популяции ( $< 6$  мкг/мл), составила 45,45% до КС и 100% после КС. Медиана концентрации ФМ в группе 3б превышала границу РИ в  $> 15$  раз, что было ассоциировано достоверными различиями концентрации ФМ в группе 3б по сравнению с группой 3а и контрольной группой (Рисунок 4).

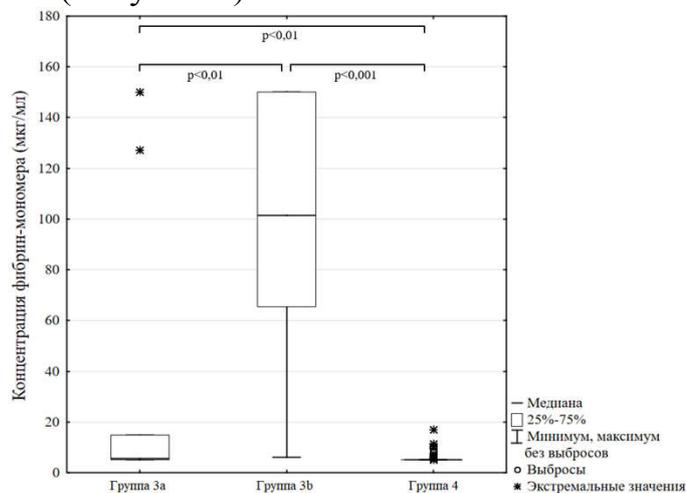


Рисунок 4. Концентрация фибрин-мономера у беременных с ПП и ВП до (группа 3а) и после (группа 3б) КС, а также в контрольной группе (группа 4).

Выявлена значимая корреляционная связь уровня ФМ в группе с ПП и ВП до КС (группа 3а) с объемом кровопотери при родоразрешении ( $r=0,70$ ;  $p < 0,05$ ), а также с фактом развития послеродового кровотечения ( $r=0,67$ ;  $p < 0,05$ ). Был проведен ROC-анализ и определена точка cut-off концентрации ФМ в отношении риска развития послеродового кровотечения  $> 1000$  мл, составившая 8,25 мкг/мл (AUC  $0,893 \pm 0,118$  (95% ДИ 0,567 — 0,996),  $p=0,001$ , чувствительность 75%, специфичность 100%) (Рисунок 5).

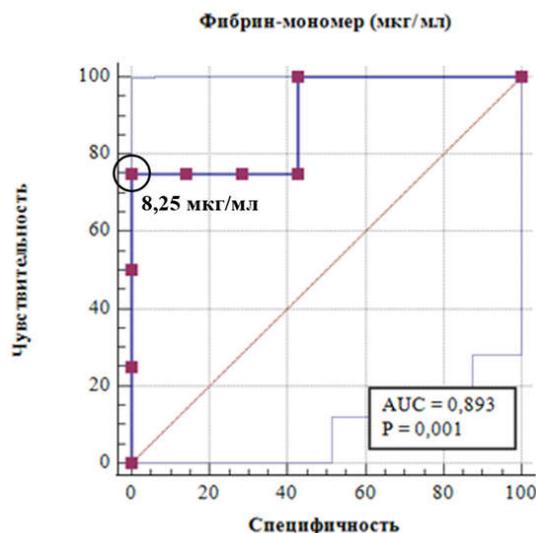


Рисунок 5. ROC-кривая прогнозирования развития послеродового кровотечения  $> 1000$  мл на основании значения концентрации фибрин-мономера, измеренного на 36-37 неделе гестации.

Концентрации D-димера при ПП и ВП до и после КС характеризовались повышением по сравнению с таковыми в контрольной группе. Также было отмечено значимое повышение концентрации D-димера у беременных с ПП и ВП после КС по сравнению с группой ПП и ВП до КС (Рисунок 6).

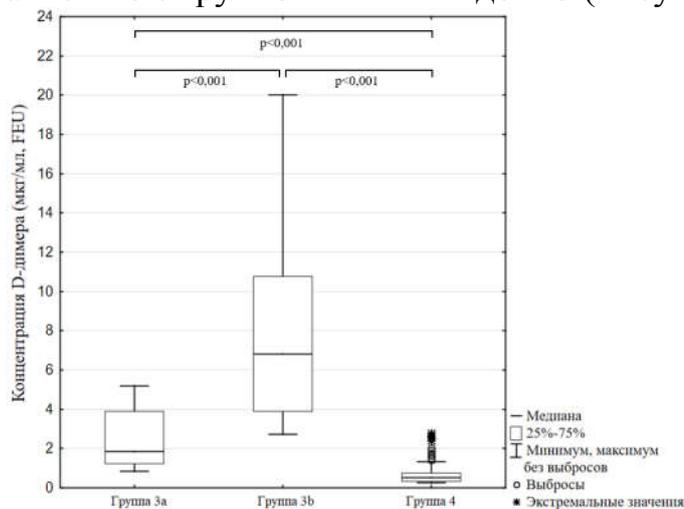


Рисунок 6. Концентрация D-димера у беременных с ПП и ВП до (группа 3а) и после (группа 3б) КС, а также в контрольной группе (группа 4).

Доля результатов измерения D-димера, превышающих соответствующий РИ (для 36-37 недели гестации и для дня родоразрешения соответственно), была одинакова в обеих группах и составила 27,27% [Szecsi P. B., 2010].

Концентрация D-димера у беременных с ПП и ВП до КС обладала достоверной связью с объемом кровопотери при родоразрешении ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ), но не с фактом развития послеродового кровотечения  $>1000$  мл ( $p>0,05$ ).

При использовании опубликованных Kristoffersen et al. ( $<10,8$  мкг/мл) и Kawamura et al. ( $<35$  мкг/мл) РИ ФМ количество патологических результатов

было сокращено в группе 3а с 45,45% до 27,27% и 18,18% соответственно, а в группе 3б с 100% до 90,90% и 81,81% соответственно [Kawamura M., 2014; Kristoffersen A. H., 2019]. При этом, увеличение РИ с 10,8 мкг/мл до 35 мкг/мл не оказало влияние на долю пациенток с сочетанным повышением ФМ и D-димера. Представленные данные свидетельствуют о том, что D-димер является «запаздывающим» маркером активации свертывания и его повышение выявляется тогда, когда концентрация ФМ уже увеличилась до  $> 35$  мкг/мл.

Изменение всех результатов ТГТ, выходящих за пределы РИ [Момот А. П., 2015], носило однонаправленный характер Таблица 9.

Таблица 9.

Параметры теста генерации тромбина у беременных с ПП и ВП до (группа 3а) и после (группа 3б) КС (Ме [Q1 - Q3]) и доли результатов, выходящих за пределы референтного интервала [Момот А. П., 2015]

	Группа 3а		Группа 3б	
LT (мин)	3,33 [3,17 - 3,33]	82%, ↑	3,0 [2,67 - 3,5]	55%, ↑
ETP (нмоль/л×мин)	2381 [2107 - 2433]	9%, ↑	2221 [2095 - 2474]	36%, ↑
Peak (нмоль/л)	351,69 [327,12 - 386,11]	9%, ↓	367,71 [314,81 - 418,36]	9%, ↓
ttPeak (мин)	6,0 [5,67 - 6,67]	9%, ↑	5,5 [5,0 - 6,17]	27%, ↑

Примечание: стрелками указаны направленности изменений соответствующих параметров.

Влияние родоразрешения путем КС на показатели ТГТ неоднозначно. С одной стороны, возрастала доля пациенток с повышенным ETP и снижалась доля пациенток с удлинённым LT, что характеризует увеличение гемостатического потенциала и сокращение времени инициации свертывания. С другой стороны, увеличивалась доля повышенных значений ttPeak характеризую меньшую скорость достижения пиковой концентрации тромбина.

Значимые отличия между беременными с ПП и ВП до и после КС отсутствовали по всем параметрам ТГТ, что позволяет предположить сохранение у них адекватного гемостатического потенциала и возможности реализации риска ВТЭО при наличии дополнительных неблагоприятных факторов.

В группе беременных с ПП и ВП после КС был выявлен ряд статистически значимых корреляционных связей (Рисунок 7).

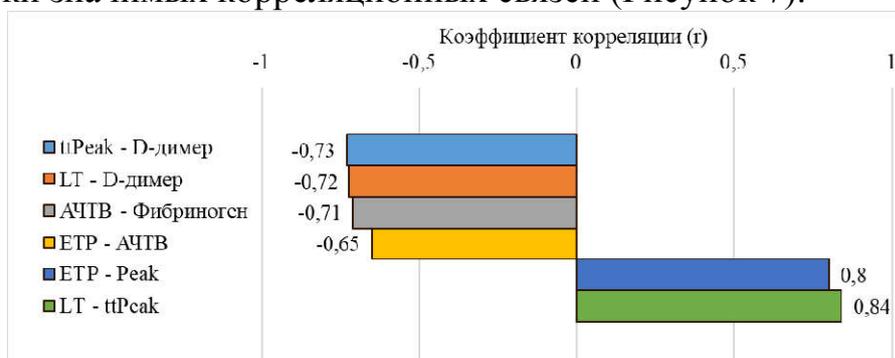


Рисунок 7. Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляционные связи, выявленные в группе беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты после кесарева сечения (группа 3б).

### Прогнозирование повышения концентрации фибрин-мономера при беременности с использованием машинного обучения

При оценке результатов лабораторных исследований, выполненных в обучающей (группа 5a) и тестовой (группа 5b) выборках, было отмечено наличие статистически значимых отличий (Таблица 10).

Таблица 10.

Результаты исследований системы гемостаза у беременных в обучающей (группа 5a) и тестовой (группа 5b) выборках, Me [Q1 - Q3]

	Группа 5a (n = 512)	Группа 5b (n = 385)
ПВ (% по Quick)	102 [97 - 109]	103 [95 - 109]
АЧТВ (сек)	30,5 [29,1 – 32,3]	30,3 [28,9 – 31,8]
Концентрация фибриногена (г/л)	4,61 [4,03 – 5,28]	4,24 [3,75 – 4,99]*
ТВ (сек)	14,6 [14,2 – 15,1]	14,4 [14,0 – 14,9]*
D-димер (мкг/мл)	1,13 [0,64 – 1,88]	0,82 [0,48 – 1,44]*
Фибрин-мономер (мкг/мл)	5,00 [5,00 – 6,93]	5,30 [5,00 – 6,70]*

Примечание: \* -  $p < 0,001$  достоверность различий по отношению к группе 5a

На основании математического анализа указанных лабораторных параметров и срока беременности пациенток в группе 5a с использованием метода символьной регрессии было выявлено, что наибольшей ценностью в предсказании повышения уровня ФМ характеризуются значения  $\log(\text{ТВ})$ ,  $\log(\text{D-димер})$  и  $\log\left(\frac{\text{концентрация фибриногена}}{\text{неделя гестации}}\right)$ . Были сформированы две прогностические модели повышения концентрации ФМ  $> 10,8$  мкг/мл:

$$\text{Модель 1: } \log\left(\frac{\text{концентрация фибриногена}}{\text{неделя гестации}}\right) < a \log(\text{ТВ}) + b$$

$$\text{Модель 2: } \log(\text{ТВ}) < a \log(\text{D-димер}) + b$$

Примечание:  $\log$  – натуральный логарифм;  $a$  – коэффициент  $a$ ;  $b$  – коэффициент  $b$

Оптимизация моделей на основании поиска максимально возможного значения взвешенной точности (WA) выполнялась путем подбора коэффициентов  $a$  и  $b$  методом роя частиц.

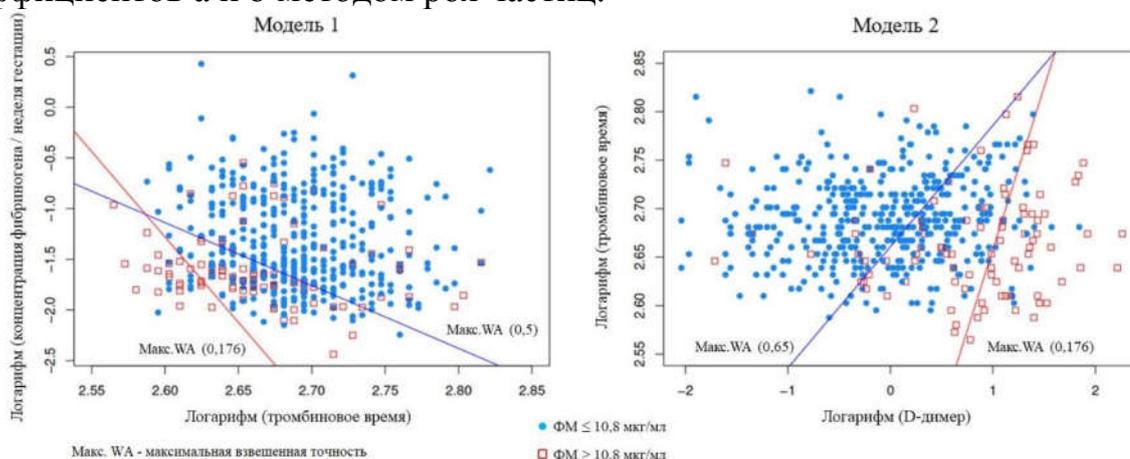


Рисунок 8. Визуализация применения полученных на основе моделей 1 и 2 линейных классификаторов для разделения беременных в обучающей выборке (группа 5a).

Сформированные модели позволили разделить данные группы 5a на три зоны — зону высокой вероятности выявления уровня ФМ  $> 10,8$  мкг/мл, зону

низкой вероятности выявления уровня ФМ > 10,8 мкг/мл и «серую зону» (зону неопределенности) (Рисунок 8).

В процессе leave-one-out кросс-валидации моделей 1 и 2 были рассчитаны показатели TPR и TNR данных моделей (Таблица 11).

Таблица 11.

Коэффициенты  $a$  и  $b$ , полученные путем оптимизации взвешенной точности на обучающей выборке (группа 5a), и результаты кросс-валидации данной оптимизации

	Модель 1		Модель 2	
Значение $w$	0,176	0,5	0,176	0,65
Значение $a$	-16,848	-6,202	0,334	0,125
Значение $b$	42,523	14,987	2,324	2,661
TPR (95% ДИ)	22,2% (14,1–32,2%)	68,9% (58,3–78,2%)	40,0% (29,8–50,9%)	85,6% (76,6–92,1%)
TNR (95% ДИ)	98,1% (96,3–99,2%)	75,1% (70,7–79,2%)	96,7% (94,5–98,2%)	63,5% (58,7–68,1%)

Примечание: TPR - true positive rate (истинно положительная пропорция, чувствительность); TNR - true negative rate (истинно отрицательная пропорция, специфичность); 95% ДИ – доверительный интервал 95%

Здесь  $w$  — заранее выбранный фиксированный вес, сообщаемый программе-оптимизатору, в какой степени она должна обращать внимание на чувствительность, а в какой — на специфичность.

Результаты валидации моделей с коэффициентами  $a$  и  $b$  на независимой тестовой выборке (группа 5b), представлены в Таблице 12.

По результатам валидации моделей на тестовой выборке 1 и 2 отмечены:

1. Существенно увеличившаяся доля ложноположительных результатов с использованием модели 1 (с 1,9% до 9,9%)
2. Улучшенные характеристики модели 2 по сравнению с таковыми, полученными при leave-one-out кросс-валидации.

Таблица 12.

Результаты валидации моделей 1 и 2 на тестовой выборке (группа 5b)

	Модель 1		Модель 2	
Значение $w$	0,176	0,5	0,176	0,65
Значение $a$	-16,848	-6,202	0,334	0,125
Значение $b$	42,523	14,987	2,324	2,661
TPR (95% ДИ)	29,3% (16,1–45,5%)	85,4% (70,8–94,4%)	36,6% (22,1–53,1%)	95,1% (83,5–99,4%)
TNR (95% ДИ)	90,1% (86,5–93,1%)	63,1% (57,7–68,2%)	96,8% (94,4–98,4%)	66,9% (61,6–71,8%)

Примечание: TPR - true positive rate (истинно положительная пропорция, чувствительность); TNR - true negative rate (истинно отрицательная пропорция, специфичность); 95% ДИ – доверительный интервал 95%

Предложен алгоритм применения модели 2 в практике (Рисунок 9).

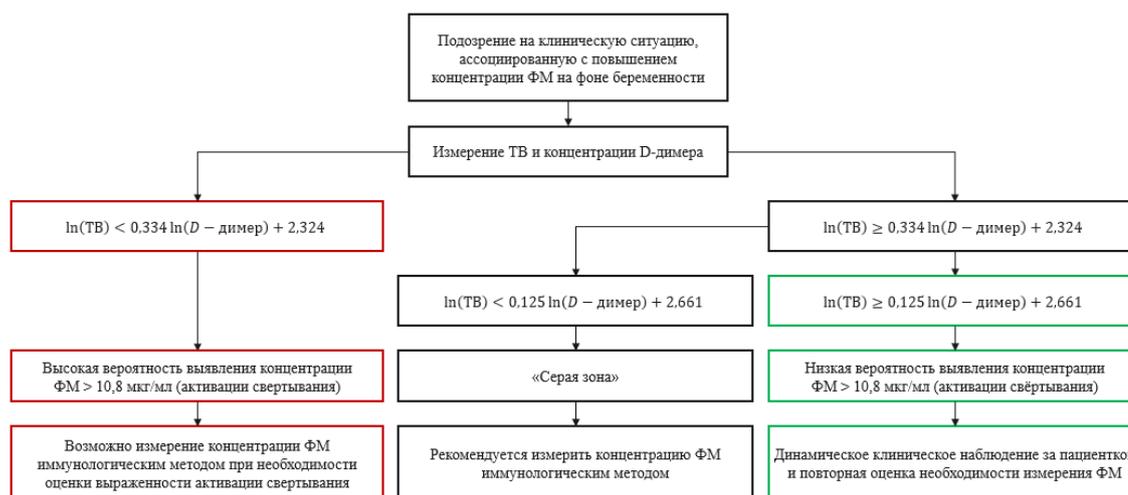


Рисунок 9. Алгоритм использования модели 2 при обследовании беременных женщин с подозрением на наличие активации системы свертывания.

Использование алгоритма характеризовалось чувствительностью 88,2% (95% ДИ 63,6–98,5%) и специфичностью 95,4% (95% ДИ 92,0–97,7%) с учетом невключения в расчет результатов, отнесенных алгоритмом к «зоне неопределенности» (33,0%, 95% ДИ 28,3–37,9%).

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что концентрация фибрин-мономера у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий на этапе после переноса эмбриона в полость матки значительно не отличается от концентрации фибрин-мономера при физиологической неосложненной беременности, что подтверждает отсутствие острых процессов активации свертывания крови и не позволяет рекомендовать рутинное назначение измерения концентрации фибрин-мономера в данной группе пациенток.

2. Доказано, что выраженность процессов активации свертывания крови при развитии преэклампсии, по совокупным данным измерения фибрин-мономера и D-димера, обладает высокой межиндивидуальной вариабельностью. Повышение концентрации фибрин-мономера на фоне преэклампсии может служить дополнительным критерием активации свертывания крови, оценки антенатального и постнатального риска венозных тромбозных осложнений, а также потенциальной пользы применения антитромботической профилактики низкомолекулярными гепаринами для улучшения клинических исходов в данной группе беременных.

3. Продемонстрировано, что концентрация фибрин-мономера у беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты значительно повышена. Уровень фибрин-мономера более 8,25 мкг/мл у беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты, измеренный на 36-37 неделе гестации, является прогностическим маркером риска развития послеродового кровотечения в объеме более 1000 мл.

4. Выявлено, что использование современных математических методов анализа результатов лабораторных исследований и машинного

обучения позволяет разрабатывать прогностические модели изменения показателей специфических и ограниченно доступных лабораторных тестов с целью улучшения стратификации пациентов и выделения групп для проведения количественного измерения данных аналитов.

5. Доказано, что разработанный алгоритм прогнозирования повышения уровня фибрин-мономера у беременных женщин, основанный на определении тромбинового времени и D-димера, позволяет стратифицировать беременных на группы с высокой и низкой вероятностью повышения фибрин-мономера более 10,8 мкг/мл и дает возможность селективного количественного измерения данного аналита с целью оценки выраженности активации свертывания и, в совокупности с клиническими данными, своевременного назначения дополнительных исследований и профилактических мероприятий.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Проведенное исследование и его результаты позволяют сформулировать ряд практических рекомендаций врачам клинической лабораторной диагностики и врачам акушерам-гинекологам:

1. Измерение концентрации ФМ иммунотурбидиметрическим методом необходимо использовать у беременных с преэклампсией, предлежанием и аномальной инвазией плаценты в качестве дополнительного критерия для оперативного подтверждения/исключения наличия внутрисосудистой активации свертывания крови.

2. Беременным женщинам с предлежанием и аномальной инвазией плаценты, родоразрешение которых будет проводиться с использованием кесарева сечения в плановом порядке, рекомендовано измерение концентрации ФМ на гестационном сроке 36-37 недель. Выявление концентрации ФМ  $> 8,25$  мкг/мл в периферической крови позволяет идентифицировать беременных с повышенным риском послеродового кровотечения  $> 1000$  мл.

3. Для выделения групп беременных с высокой вероятностью формирования внутрисосудистой активации свертывания крови, прямое количественное измерение ФМ у которых будет обладать наибольшей клинической пользой, необходимо использовать алгоритм принятия решений на основании измерения D-димера и тромбинового времени. Использование алгоритма возможно существенно упростить при его интеграции в лабораторную информационную систему для автоматизированного расчета и выдачи результата.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Дальнейшее изучение динамики и вектора изменений концентрации фибрин-мономера при различных осложнениях беременности является перспективным научным направлением. В данной связи также очевидна необходимость проведения клинической валидации представленных в настоящей работе результатов, полученных в группе беременных с

преэклампсией, выполнение дополнительных инструментальных обследований с целью выявления эпизодов микротромбообразования, укрепление доказательной базы, а также разработка cut-off концентрации фибрин-мономера для диагностики факта клинически значимого тромбообразования с последующим обоснованием назначения антикоагулянтной профилактики препаратами низкомолекулярных гепаринов в указанной группе беременных.

Другим вектором дальнейшего научного поиска является клиническая валидация разработанного cut-off концентрации фибрин-мономера для прогнозирования развития послеродового кровотечения  $> 1000$  мл у беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты в проспективном исследовании с большим объемом выборки.

Дополнительным инструментом для распространения практического использования разработанного алгоритма прогнозирования выявления повышенных результатов измерения фибрин-мономера на основании доступных результатов лабораторных тестов будет служить внедрение соответствующих моделей в лабораторные информационные системы различных типов.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований**

1. Власов, В. С. Фибрин-мономер в практике лабораторной оценки гиперкоагуляционного состояния при беременности / В. С. Власов, А. О. Годзоева, О. А. Кудряшова, Козина О.В., Беляева О.А., Вавилова Т.В. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. - № 1. – С. 37-44.

2. Власов, В. С. Маркеры активации свертывания и показатели теста генерации тромбина на фоне осложненной беременности / В. С. Власов, А. О. Годзоева, О. А. Кудряшова, Заозерская И.Е., Вавилова Т.В. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – № 3(84). – С. 88-97.

3. Власов, В. С. Прогнозирование повышения концентрации фибрин-мономера при беременности с использованием машинного обучения / В. С. Власов, Д. М. Спельников, Н. Н. Осипов, Козина О.В., Вавилова Т.В. // Лабораторная служба. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 31-38.

### **Авторские свидетельства, патенты**

4. Патент на изобретение № 2810460 Российская Федерация. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРОМБОЗА: № 2023113204: заявл. 22.05.2023 : опубл. 27.12.2023 / В. С. Власов, Д. М. Спельников, Н. Н. Осипов, О. В. Козина, Т. В. Вавилова; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России).

5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621797 Российская Федерация. Клинико-лабораторные параметры пациенток с преэклампсией, родоразрешенных в Перинатальном центре "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в 2018-2020 гг : № 2020621651 : заявл. 22.09.2020 : опубл. 05.10.2020 / А. О. Годзоева, И. Е. Заозерская, Т. В. Вавилова, В. С. Власов; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России).

#### **Статьи, тезисы докладов в материалах конференций**

6. Годзоева, А. О. Особенности гемостаза у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. О. Годзоева, И. Е. Зазерская, В. С. Власов, Барт В.А., Вавилова Т.В. // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 6-11.

7. Годзоева, А. О. Оценка фибрин-мономера и D-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. О. Годзоева, И. Е. Зазерская, В. С. Власов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 73-81.

8. Vavilova, T. FM and D-di in Preeclampsia and in vitro Fertilization / T. Vavilova, V. Vlasov, I. Zazerskaya // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – № 4 (Suppl 1). – P. 216.

#### **Список сокращений**

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

КС – кесарево сечение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ПВ – протромбиновое время

ПП и ВП – предлежание и вращение (аномальная инвазия) плаценты

ПЭ – преэклампсия

РИ – референтный интервал

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

ТВ – тромбиновое время

ТГТ – тест генерации тромбина

ФМ – фибрин-мономер

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

AUC (от англ. «area under curve») – площадь под кривой

TNR (от англ. «true negative rate») – истинно отрицательная пропорция, специфичность

TPR (от англ. «true positive rate») – истинно положительная пропорция, чувствительность

WA (от англ. «weighted accuracy») – взвешенная точность