
ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОФОБЛАСТА И ВОРСИН ХОРИОНА У ПАЦИЕНТОК С ДЕФИЦИТОМ ПРИРОДНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.314](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.314)**Харкевич О.Н.**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Миров А.И.

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница №8», главный врач

Голофаст О.Е.

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница №8», заведующая отделением гинекологии

HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF TROPHOBLAST AND CHORIONIC VILLI IN THE PATIENTS WITH DEFICIENCY OF NATURAL ANTICOAGULANTS AND RECURRENT PREGNANCY LOSS

Kharkevich O.N.

Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov», Doctor of Medical Sciences, Professor,

Professor of the Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology

Mirov A.I.

Ryazan City Clinical Hospital №8, Chief Doctor

Golofast O.E.

Ryazan City Clinical Hospital №8 Head of Gynecology Department

РЕЗЮМЕ

Известно, что тромбофилия может играть существенную роль в этиологии спонтанной потери беременности. Однако патогенез привычной потери беременности при наличии материнской тромбофилии не полностью изучен. Поэтому *целью* настоящего исследования явилось выявление особенностей гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов и привычной потерей беременности в I триместре, при тщательном исключении других возможных причин привычного невынашивания. *Материал и методы:* Проведено гистологическое исследование 25 образцов эмбриональной ткани, взятых у 12 пациенток с дефицитом антитромбина III, протеинов С и S и привычной потерей беременности в I триместре (основная группа). Контролем служили образцы эмбриональной ткани, взятые при искусственном аборте у 33 практически здоровых женщин, которые имели в анамнезе двое и более самопроизвольных родов без существенных осложнений. Диагностика тромбофилий и оценка состояния системы гемостаза выполнена всем пациенткам на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10). *Результаты:* Выявлены значительные различия гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин основной группы, в сравнении с контролем. Доказано, что дефицит природных антикоагулянтов негативно влияет на процесс эмбриогенеза и приводит к достоверному сокращению площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации. *Заключение:* Выявленные нарушения эмбриогенеза и развития хориона, вероятно, играют существенную роль в патогенезе привычной потери беременности.

ABSTRACT

It is known that thrombophilia can play a significant role in the etiology of spontaneous pregnancy loss. However, the pathogenesis of recurrent pregnancy loss in the presence of maternal thrombophilia has not been fully studied. Therefore, *the study aim* was to identify the structural features of the trophoblast and chorionic villi in first trimester of pregnancy in women with a deficiency of natural anticoagulants and recurrent pregnancy loss, with careful exclusion of other possible causes of fetal loss syndrome. *Material and Methods:* Histological examination of 25 embryonic tissue samples from 12 patients with deficiency of antithrombin III, proteins C, S and recurrent pregnancy loss in the first trimester (study group) was performed. The controls were samples of fetal

tissue taken during artificial abortion in 33 healthy women who had a history of 2 or more spontaneous labor without significant complications. Thrombophilia diagnosis and hemostasis system state evaluation was performed for all patients on the basis of analysis of 30 parameters according to standard methods. Statistical processing of the obtained results was carried out with the help of computer program package STATISTICA (version 10). *Results:* Significant differences in the histological structure of trophoblast and chorionic villi in women of the study group were revealed, in comparison with the control. It is proved that the deficiency of natural anticoagulants adversely affects the process of embryogenesis and leads to a significant reduction in the trophoblast area and chorionic villus vessels in the first trimester of gestation. *Conclusion:* The revealed disorders of embryogenesis and development of the chorion probably play a significant role in the pathogenesis of the habitual loss of pregnancy.

Ключевые слова: тромбофилия и беременность, спонтанный аборт, привычная потеря беременности, трофобласт, ворсина хориона, дефицит природных антикоагулянтов, антитромбин III, протеин С, протеин S

Ключевые слова: thrombophilia and pregnancy, spontaneous abortion, recurrent pregnancy loss (fetal loss syndrome), trophoblast, chorionic villi, deficiency of natural anticoagulants, antithrombin III, protein C, protein S

Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий и повышение качества оказания акушерско-гинекологической помощи, частота спонтанной потери беременности не имеет тенденции к снижению и продолжает оставаться основной причиной репродуктивных потерь, что ставит её в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины [1, 5].

Существенная роль тромбофилии в патогенезе спонтанной потери беременности подтверждена результатами современных научных исследований [2, 3, 5, 8-10]. К таким тромбофилиям относятся: мутации генов – фактора V (Leiden) G1691A, протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена SERPINE (PAI) 1; антифосфолипидный синдром (АФС); гипергомоцистеинемия; дефицит природных антикоагулянтов – протеинов С, S (PC, PS) и антитромбина (АТ) III и другие.

Известно, что наличие тромбофилии у матери может приводить к нарушению процессов обмена между кровью матери и плода [4-7]. В тоже время механизм таких нарушений не полностью изучен. Так, в научных публикациях M.R. Raspollini (2007), B.V. Rogers (2010), G. Demirel, F.A. Beeksma (2012) и их соавторов, был сделан вывод о возможной роли тромбофилии в формировании эмбриональной тромботической васкулопатии [6, 12, 13]. Однако авторы указывают, что не проводили детальное исключение других причин данной патологии, и это не позволило им сделать однозначное заключение. В обзорной публикации L. Marsden, J. Comstock (2015), посвященной данной проблеме, также сделан вывод о необходимости контролируемых проспективных исследований, с полным и тщательным исключением других возможных причин эмбриональной тромботической васкулопатии [11].

Таким образом, особенности гистологического строения плаценты на разных этапах её развития у женщин с привычной потерей беременности при тромбофилии не полностью изучены. Поэтому выяснение основных звеньев патогенеза спонтанных репродуктивных потерь при наличии материнской тромбофилии является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов и привычной потерей беременности в I триместре, при тщательном исключении других возможных причин привычного невынашивания.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведено гистологическое исследование 25 образцов эмбриональной ткани, взятых у 12 пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов и привычной потерей беременности в I триместре (основная группа). Контролем служили образцы эмбриональной ткани, взятые при искусственном аборте у 33 практически здоровых женщин, которые имели в анамнезе двое и более самопроизвольных родов без существенных осложнений. Все женщины обследованы на базе городской клинической больницы №8 г. Рязани и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп представлены в табл. 1. Все возможные причины привычной потери беременности, кроме тромбофилии, были тщательно исключены.

Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В ГРУППЫ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ГРУПП.

Критерии	Основная группа n=12	Контроль n=33
Включения в группы	<ul style="list-style-type: none"> • 2 и более спонтанных аборта или замершие беременности. • Дефицит природных антикоагулянтов подтверждён лабораторно. 	<ul style="list-style-type: none"> • Двое и более самостоятельных родов без существенных осложнений
	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие ВПР плода подтверждено УЗИ и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). • Отсутствие клинически значимой экстрагенитальной патологии и эктопической беременности в анамнезе 	
Исключения из групп	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие акушерских и экстрагенитальных причин невынашивания, в том числе ИЦН, эндокринных нарушений и инфекционной патологии. 	<ul style="list-style-type: none"> • Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.
	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие аномалий развития плода (эмбриона) в анамнезе; • Клинически значимые гинекологические и экстрагенитальные заболевания; • Повышенная концентрация в крови белков острой фазы воспаления (С-реактивный ≥ 8 мг/л, антистрептолизин-О ≥ 250 ЕД/мл, ревмофактор ≥ 18 ЕД/мл, церулоплазмин $> 0,3$ г/л, гаптоглобин $> 1,2$ г/л, фибриноген $> 4,2$ г/л); • Медикаментозная коррекция гемостаза при беременности; • Эктопическая беременность в анамнезе. 	

Показатели возраста, антропометрии и индекса массы тела (ИМТ) женщин основной и контрольной групп не имели существенных различий (табл. 2).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ВОЗРАСТА И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет – M \pm m – разброс (min–max)	29,4 \pm 0,72 (25–33)	30,2 \pm 0,85 (23–38)
Рост, см – M \pm m – разброс (min–max)	164 \pm 1,6 (155–171)	165 \pm 0,9 (152–174)
Масса тела, кг – M \pm m – разброс (min–max)	63,3 \pm 3,47 (49–83)	63,1 \pm 1,66 (50–95)
ИМТ, кг/м ² – M \pm m – разброс (min–max)	23,9 \pm 1,04 (18,7–28,4)	23,1 \pm 0,58 (19,5–33,7)

Средние показатели паритета беременностей в основной и контрольной группах существенно не отличались и составили 2,9 \pm 0,23 и 2,3 \pm 0,09, соответственно ($p > 0,05$). Многократные потери беременности имелись у всех 12 женщин основной группы, из них 2 потери беременности в анамнезе – у 4, 3 потери беременности – у 6, 4 и более – у 2 женщин. Медикаментозную терапию по сохранению беременности с использованием производных прегнена (утрожестан) и прегнадиена (дюфастон), согласно приказу Министерства

здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н, получали все 12 (100%) пациенток основной группы. У женщин контрольной группы репродуктивные потери в анамнезе отсутствовали, медикаментозная терапия по сохранению беременности не проводилась. Медикаментозная коррекция гемостаза у пациенток обеих групп не применялась.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные,

гистологические и статистические методы исследования.

Состояние системы гемостаза оценивали на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам: D-димеры, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активность факторов протромбинового комплекса, коагиновое время, лебегоксовое время, концентрация фибриногена, гематокрит, тромбоциты периферической крови, антитромбин III (АТ III), протейн С (РС), протейн S (PS), фибринолиз, волчаночный антикоагулянт (ВА), титры антител (Ig M, Ig G) к кардиолипину, β 2-гликопротеину 1 и протромбину, мутация гена фактора V (Leiden) – G1691A, мутация гена протромбина – G20210A, мутация ингибитора активатора пламиногена (ИАП), концентрация гомоцистеина, агрегация тромбоцитов с 4 индукторами (растворы ристомидина 7,5 мг/мл, коллагена 20,0 мкмоль/л, адреналина 5,0 мкмоль/л и АДФ 2 мкг/л), активность ф. Виллебранда. Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе ACL 7000 System производства Instrumentation Laboratory Company (США). Для определения активности АТ III, РС, PS, пламиногена использовали готовые наборы реагентов на основе хромогенных субстратов фирмы Instrumentation laboratory (Италия). Образцы крови брали из кубитальной вены на 19–21 день овуляторного менструального цикла, в предполагаемый имплантационный период. Исследование проводили дважды – через 6 и 9 месяцев после завершения последней беременности.

Изучение гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток основной группы проводилось ретроспективно, путём морфометрической оценки трофобласта в гистологических препаратах ткани, спонтанно прервавшихся или замерших ранее беременностей. В контрольной группе выполнялось проспективное гистологическое исследование ткани хориона, взятой при плановом искусственном аборте, который проводился по желанию женщины. У всех женщин беременность прерывалась хирургически – методом вакуум-аспирации или рутинного выскабливания матки. В день выполнения операции проводилось УЗИ для уточнения срока беременности на аппаратах Medison 8000 EX, либо Medison ACCUVIX V10.

Выбор гистологических методик и фиксатора определялся задачами исследования. Для гистологического исследования образцы эмбриональных тканей величиной 0,5x0,5 см фиксировали в 10% формалине. Заливку в парафин проводили по общепринятой методике. Из парафиновых блоков готовили на микротоме срезы толщиной 4-5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Все исследования выполнены с использованием общепринятых методов [14].

В окрашенных препаратах проводили морфометрическую оценку новых поколений ворсин хориона в поперечном сечении по программе Adobe Photoshop Cs3 Extended с помощью микроскопа Olympus CX42 с цифровой фотокамерой (изображение ворсин при увеличении в 100 раз передавалось на экран компьютера). Все измерения проводили в ед./мм² площади среза. Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона представлен на рисунке 1.

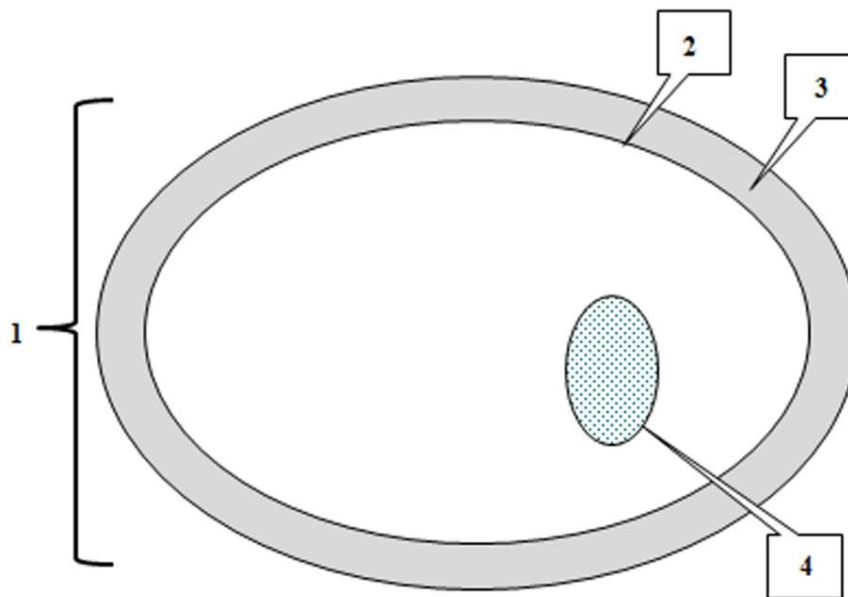


Рисунок 1. Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона, где 1 – определение площади ворсин хориона, 2 – общая площадь стромы ворсин хориона, 3 – площадь трофобластического эпителия, 4 – площадь сосудов ворсин хориона.

Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона включал следующие этапы: 1) определение их площади по внешнему контуру эпителиального покрова; 2) измерение общей площади стромы ворсин по внутреннему контуру их эпителиального покрова; 3) расчёт площади трофобластического эпителия по разнице площади ворсин и общей площади стромы; 4) измерение площади сосудов по их внешнему контуру

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Дефицит природных антикоагулянтов был лабораторно подтверждён у всех 12 (100%) пациенток основной группы, из них дефицит АТ III – у 6 (50%), дефицит протеинов С и (или) S – также у 6 (50%) женщин. В контрольной группе тромбофилии исключены результатами лабораторных исследований.

Сравнительная характеристика сроков прерывания беременности, определённых по дате последней менструации (ПМ) и по результатам УЗИ, в группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРОКОВ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ, ПОЛНЫХ НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ

Срок прерывания беременности	Клинические группы	
	основная	контроль
По датам ПМ: – min – max – $M \pm m$ (t-test)	6 – 12 9,3±0,53*	6 – 12 9,3±0,35
По результатам УЗИ: – min – max – $M \pm m$ (t-test)	4 – 9 *♦ 6,7±0,53**	6 – 12 8,9±0,30

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента ($p_{t-test} < 0,05$):

* – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе,

** – между группами; Статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p_{\chi^2} < 0,05$): ♦ – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе, ♦ – между группами.

Гестационные сроки прерывания беременности у женщин основной и контрольной групп существенно не отличались и составили по датам ПМ – 9,3±0,53 и 9,3±0,35 недель, соответственно ($p_{t-test} > 0,05$). Разброс показателя от минимальных до максимальных значений по датам ПМ был также одинаковым и составил 6–12 недель в обеих группах.

Срок прерываемой беременности по данным УЗИ в основной группе был значительно меньше, чем в контроле (6,7±0,53 и 8,9±0,39 недель,

соответственно, $p_{t-test} < 0,01$) и по датам ПМ ($p < 0,01$). Выявленные различия связаны с наличием замершей беременности в основной группе женщин. Так, разброс показателя от минимальных до максимальных значений в основной группе составил от 4 до 9 недель, а в контрольной – от 6 до 12 недель ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Сравнительная характеристика площади трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток основной и контрольной групп представлена в таблице 4.

Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛОЩАДИ ТРОФОБЛАСТА И СОСУДОВ ВОРСИН ХОРИОНА У ПАЦИЕНТОК ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП, ЕД./ММ²

Группы женщин (функции статистики)	Площадь гистологических структур, ед./мм ²	
	Трофобласт	Сосуды ворсин хориона
Основная: • min – max • $M \pm m$ (t-test)	182 – 1717 869,2±61,20*	0 – 18** 4,3±0,63*
Контрольная: • min – max • $M \pm m$ (t-test)	602 – 1426 1062,3±51,49	46 – 180 97,1±7,90

Примечание: min–max – разброс показателя от минимального до максимального значения;

* – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия Стьюдента (t -test), $p_{t-test} < 0,05$;

** – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия χ^2 ($p_{\chi^2} < 0,01$).

Среднее значение площади трофобласта в основной группе было статистически значимо меньше, чем в контрольной ($731,3 \pm 157,37$ и $1062,3 \pm 51,49$ ед./мм², соответственно, $p_{t-test} < 0,05$). Средняя площадь сосудов ворсин хориона в основной группе была значительно меньше контрольных значений ($9,5 \pm 1,1, 13$ и $97,1 \pm 7,90$ ед./мм², соответственно, $p_{t-test} < 0,01$). Максимальное

значение показателя площади сосудов ворсин хориона у женщин основной группы было в 3,1 раза меньше минимального значения в контроле (15 и 46 ед./мм², соответственно, $p_{\chi^2} < 0,01$).

На рисунках 2 и 3 представлено характерное гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток основной и контрольной групп в сроках гестации 6 и 10 недель.

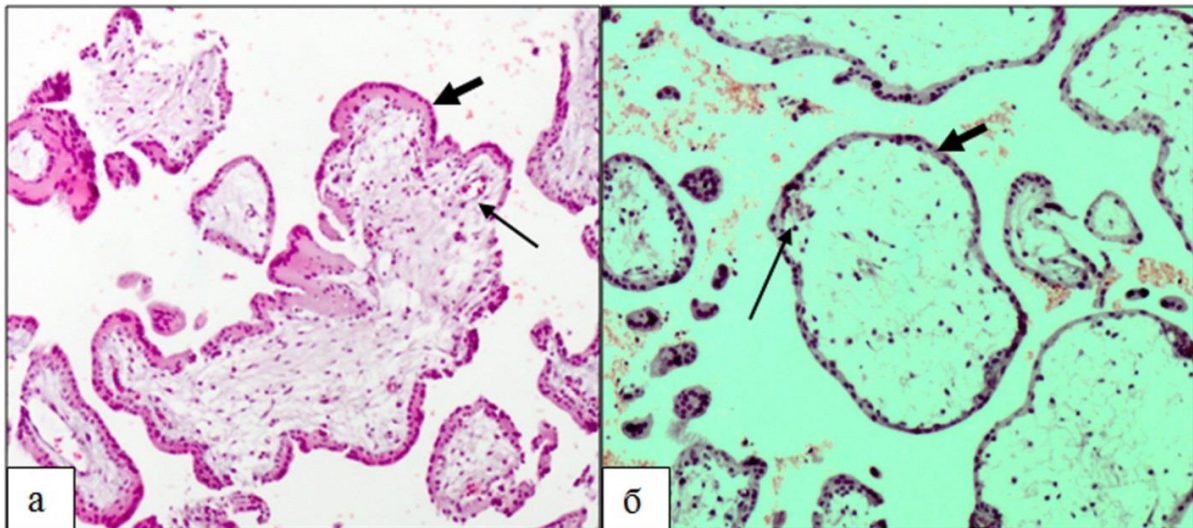


Рисунок 2. Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп в сроке гестации 6 недель: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды ворсин хориона. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$

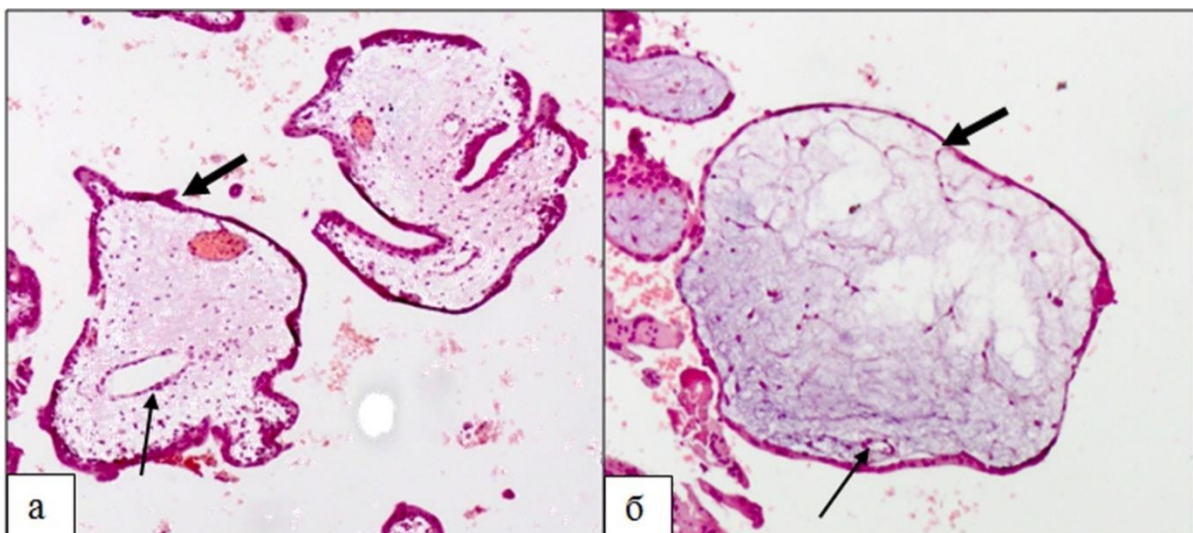


Рисунок 3. Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп в сроке гестации 10 недель: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды ворсин хориона. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$.

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 6 недель имела следующие характерные отличия в группах. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также растущие сосуды с умеренно расширенным просветом

(рисунок 2а). Для основной группы был характерен однорядный гипопластического вида трофобласт и единичные гипопластического вида сосуды со спавшимся просветом (рисунок 2б).

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 10 недель также имела характерные различия между

группами. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками и хорошо сформированные полнокровные сосуды (рисунок 3а). В основной группе гистологическая картина существенно не отличалась от таковой в сроке гестации 6 недель (рисунки 3б и 2б).

Таким образом, выявлены значительные различия гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин с дефицитом природных антикоагулянтов и рецидивирующей потерей беременности, в сравнении с контролем.

Заключение:

Результаты исследования позволяют заключить следующее:

1) Дефицит природных антикоагулянтов (АТ III, ПС и ПIS) у матери негативно влияет на процесс эмбриогенеза – приводит к достоверному сокращению площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации.

2) Выявлены характерные отличия гистологической картины трофобласта и ворсин хориона у женщин основной и контрольной групп в I триместре беременности. В норме гистологическая картина характеризуется наличием двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также наличием растущих, хорошо выраженных, полнокровных сосудов ворсин хориона. Для основной группы характерно наличие однорядного гипопластического вида трофобласта и единичных гипопластического вида сосудов хориона со сжавшимся просветом, а также отсутствие динамики гистологической картины в 6 и 10 недель гестации.

3) Выявленные особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов, вероятно, играют существенную роль в патогенезе привычной потери беременности.

Литература:

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1200 с.

2. Бицадзе В.О. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. / О.В. Бицадзе, С.В. Акиншина, А.Д. Макацария и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — № 1. — С. 49-59.

3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5: 22-29.

4. Beekma F. A., Erwich J., Khong T. Y. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia //Pathology. — 2012. — Т. 44. — №. 1. — С. 24-28.

5. Cunningham F.G. Williams Obstetrics. / F.G. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom et al. — McGraw-Hill Education // Medical; 24 edition (April

28, 2014). — 2994 p.

6. Demirel, G., Celik, I. H., Zergeroglu, S., Erdeve, O., & Dilmen, U. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis—thrombophilic status of the mothers and the infants. //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2012. — Т. 25. — №. 11. — С. 2225-2229.

7. Gogia N, Machin GA. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol.* 2008; 11(6):424.

8. Grand BE, Voto LS. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. *Textbook of Perinatal Medicine: third edition.* New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. p. 1738-1743.

9. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138 / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — September 2013. — Vol. 122(3). — P. 706–717.

10. Lund, M. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. / M. Lund, H.S. Nielsen, T.V. Hviid [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — N 12. — Vol. 25. — P. 2978–2984.

11. Marsden L., Comstock J. Fetal Thrombotic Vasculopathy // *Journal of Fetal Medicine.* — 2015. — Т. 2. — №. 3. — С.

12. Raspollini M. R., Oliva E., Roberts D. J. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* — 2007. — Т. 20. — №. 2. — С. 113-123.

13. Rogers, B. B., Momirova, V., Dizon-Townson, D., Wenstrom, K., Samuels, P., Sibai, B. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation // *Pediatric and Developmental Pathology.* — 2010. — Т. 13. — №. 5. — С. 341-347.

14. Sills A., Steigman C., Ounpraseuth S.T. Pathologic examination of the placenta: recommended versus observed practice in a university hospital. *J Womens Health.* 2013; 5: 309–312.

References:

1. Obstetrics: national leadership / ed. E.K. Ailamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Saveleva. - M.: GEOTAR-Media, 2014, 1200 p. (in Russian).

2. Bicadze V.O., Akin'shina S.V., Makacarija A.D., Andreeva M.D. Auxiliary reproductive technologies and iatrogenic thrombotic complications. // *Zhurnal Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* — 2014. — № 1. — С. 49-59.

3. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.H. et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications (In Russian). *Practical medicine.* 2012; 5: 22-29.

4. Beekma F. A., Erwich J., Khong T. Y. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia // *Pathology.* — 2012. — Т. 44. —

№. 1. – С. 24-28.

5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL [et al.]. Williams Obstetrics. McGraw-Hill Education // Medical; 24 edition (April 28, 2014). – 2994 p.

6. Demirel, G., Celik, I. H., Zergeroglu, S., Erdeve, O., & Dilmen, U. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis–thrombophilic status of the mothers and the infants. //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2012. – Т. 25. – №. 11. – С. 2225-2229.

7. Gogia N, Machin GA. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol.* 2008; 11(6):424.

8. Grand BE, Voto LS. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. *Textbook of Perinatal Medicine: third edition.* New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. p. 1738-1743.

9. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am. J. Obstet. Gynecol.* September 2013; Vol. 122(3): 706–717.

10. Lund M, Nielsen HS, Hviid TV [et al.]. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss:

a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum. Reprod.* 2010; N 12, Vol. 25: 2978–2984.

11. Marsden L., Comstock J. Fetal Thrombotic Vasculopathy //Journal of Fetal Medicine. – 2015. – Т. 2. – №. 3. – С. 121-125. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40556-015-0054-y>

12. Raspollini M. R., Oliva E., Roberts D. J. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2007. – Т. 20. – №. 2. – С. 113-123.

13. Rogers, B. B., Momirova, V., Dizon-Townson, D., Wenstrom, K., Samuels, P., Sibai, B. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation //Pediatric and Developmental Pathology. – 2010. – Т. 13. – №. 5. – С. 341-347.

14. Sills A., Steigman C., Ounpraseuth S.T. Pathologic examination of the placenta: recommended versus observed practice in a university hospital. *J Womens Health.* 2013; 5: 309–312.