
Малый таз | Small pelvis

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-889>

Оценка типов трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией на сроке с 7-й по 10-ю неделю методом объемной реконструкции

© **Асриянц М.А.* , Астафьева О.В.**

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 350063 Краснодар, ул. им. М. Седина, 4, Российская Федерация

Цель исследования: сравнить показатели объемного кровотока в хорионе с разными типами нарушения трофобластического кровотока для их количественной верификации у беременных с тромбофилией в I триместре.

Материал и методы. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) эмбриона и экстраэмбриональных структур с применением метода цветового доплеровского картирования (ЦДК) у 129 беременных женщин в возрасте от 18 до 45 лет на сроке беременности с 7-й по 10-ю неделю. По данным ЦДК выделено 4 типа трофобластического кровотока. Дополнительно всем беременным проведена объемная реконструкция хориона с применением программы VOKAL для оценки васкуляризации хориона в полученном объеме с определением количественных показателей – индекса васкуляризации (VI), индекса потока (FI), индекса перфузии (VFI) в соответствующем типе кровотока, представленного по данным ЦДК.

Результаты. Анализ количественных показателей, полученных при выполнении объемной реконструкции хориона с использованием программы VOCAL, при различных типах трофобластического кровотока в режиме ЦДК показал высокую достоверность ($p < 0,05$) в значении VI и VFI между всеми типами кровотока, что указывает на высокую надежность классификации трофобластического кровотока в режиме ЦДК.

Заключение. Учитывая высокую надежность предложенной классификации рекомендовано использовать ее в описательных протоколах при проведении УЗИ плода с применением режима доплерометрии.

Ключевые слова: трофобласт, невынашивание, тромбофилия, доплерометрия, 3D-реконструкция, VOCAL

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Асриянц М.А., Астафьева О.В. Оценка типов трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией на сроке с 7-й по 10-ю неделю методом объемной реконструкции. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (3): 131–139. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-889>

Поступила в редакцию: 01.05.2020. **Принята к печати:** 19.05.2021. **Опубликована online:** 15.09.2021.

Trophoblastic volumetric bloodflow evaluation in women with thrombophilia on 7–10th week of pregnancy

© **Mariya A. Asriyants*, Olga V. Astafieva**

Kuban State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation; 4, M. Sedin str., 350063 Krasnodar, Russian Federation

Spontaneous abortion occur in 15–20% of all detected pregnancies, and 45–70% of all spontaneous miscarriages take place up to 10 weeks. Thrombophilia is one of the main causes of miscarriage and its effect on the course of pregnancy remains poorly understood. In this regard, there is great interest in the problem of diagnosing thrombophilia and further prevention of thrombosis in obstetric practice.



Purpose. Compare the parameters of volumetric blood flow in the chorion with different types of trophoblastic blood flow disturbance in pregnant women with thrombophilia in the first trimester for their quantitative verification.

Materials and methods. The study included 129 pregnant women at the 7th to 10th week of gestation with a diagnosis of thrombophilia and a control group - pregnant women with a normal course of this pregnancy and a successful outcome of past pregnancies.

The patients were divided into III clinical groups:

I. Pregnant women with a normal course of this pregnancy and a successful outcome of past pregnancies (n = 33) – comparison group;

II. Pregnant women with thrombophilia, in whom current pregnancy occurred on anticoagulant therapy (n = 28);

III. Pregnant women with thrombophilia without taking anticoagulant drugs before registration of pregnancy (n = 68).

Ultrasound was performed on Voluson E8 and S8 machines. All pregnant women underwent transabdominal and transvaginal ultrasound in B-mode, in color-doppler (CD) mode, and volumetric reconstruction of chorion was performed using the VOCAL program. In B-mode, the state of the embryo and extraembryonic structures were examined. The identification of trophoblastic vessels was carried out using the CD – region of interest was placed in the trophoblast area detected in B-mode, size and shape was adapted for a particular section.

Using three-dimensional echography, the chorion volume was performed. The degree of blood supply in chorionic volume were calculated; vascularization index (VI), flow index (FI) and perfusion index (VFI) were displayed on a histogram with quantitative indicators.

Results

In the CD mode, the types of trophoblastic blood flow were identified in the chorionic vessels:

1) continuous type – blood flow loci are continuously identified over the entire area of the basal surface of the trophoblast;

2) intermittent type – blood flow loci are unevenly identified along the basal surface of the trophoblast;

3) single loci – single blood flow loci are identified along the basal surface of the trophoblast;

4) lack of blood flow – blood flow loci are not determined along the basal surface of the trophoblast.

Assessment of the quantitative parameters of the volumetric blood flow was used in the corresponding type of blood flow to verify the classification of types of trophoblastic blood flow in the CD mode.

Statistical analysis of the volumetric blood flow indices using three-dimensional chorionic reconstruction showed a high degree of reliability ($p < 0.0001$) in the VI and VFI values between all corresponding types of blood flow.

Discussion. High incidence of spontaneous abortion and the significant role of thrombophilia in this pathology leads to necessity of expanding the research in this area. There has been a lot of research done over the past decade. The quantitative threshold values of the resistance indices in the chorionic vessels were calculated using pulse-wave Doppler, the chorionic blood supply indices were determined using volumetric reconstruction for various pathologies.

However, we have not previously met the classification of chorionic blood supply in the CD mode. This technique is very simple to perform and is a highly informative for predicting miscarriage in the first trimester. For the first time, we proposed the above classification of trophoblastic blood flow; for the first time, we proved the reliability of the classification developed by us using the method of volumetric reconstruction of the chorion with an assessment of trophoblastic blood flow, which allows us to recommend its use when writing a protocol for ultrasound of the fetus in the first trimester in pregnant women with thrombophilia.

Conclusion. The classification of trophoblastic blood flow was verified by three-dimensional echography with quantitative indicators of the volumetric blood flow of the trophoblast vessels, with a high degree of reliability ($p < 0.001$) which indicates the reliability of this classification. It can be recommended to conduct a multicenter study for investigating fetal ultrasound with the additional use of the CD in the first trimester in pregnant women with a diagnosis of thrombophilia.

Keywords: trophoblast, miscarriage, thrombophilia, Doppler velometry, 3D reconstruction, VOCAL

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Asriyants M.A., Astafieva O.V. Trophoblastic volumetric bloodflow evaluation in women with trombophylia on 7–10th week of pregnancy. *Medical Visualization*. 2021; 25 (3): 131–139. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-889>

Received: 01.05.2020.

Accepted for publication: 19.05.2021.

Published online: 15.09.2021.

Введение

Согласно определению ВОЗ, выкидышем является прерывание беременности на сроке до 22 нед. Частота самопроизвольного прерывания беременности составляет около 15–20% от общего числа всех выявленных беременностей. В ранние

сроки беременности, в 7–10 нед, происходит 45–70% от всех самопроизвольных выкидышей [1–5]. Структура причин привычного невынашивания следующая: тромбофилия – 63%, гормональный дисбаланс – 15%, нарушение анатомии женских половых органов – 15%, хромосомные наруше-



ния – 7% случаев. Как видно, одной из главных причин невынашивания беременности являются тромбофилии (мутации генов MTHFR, гипергомоцистемия, антифосфолипидный синдром) [3–7].

Вопросы, касающиеся наследственных тромбофилий и их влияния на течение беременности, остаются недостаточно изученными. В связи с этим возникает большой интерес к проблеме диагностики тромбофилий и дальнейшей профилактики тромбозов в акушерской практике.

Изменения при физиологически протекающей беременности приводят в организме женщины к состоянию гиперкоагуляции. Наследственные тромбофилические дефекты гемостаза усугубляют это состояние и нередко вызывают процессы внутрисосудистого тромбоза с неблагоприятным исходом для матери и плода [6–10]. Среди женщин, являющихся носительницами наиболее тяжелых форм тромбофилий (мутация фактора V Лейден, протромбина G20210A, гена MTHFR677C/T), комбинированных дефектов или дефицита анти-тромбина III, отмечается значительное увеличение риска мертворождения. В связи с этим у данной категории пациентов является патогенетически обоснованным своевременное применение антикоагулянтной терапии, которая предотвращает микротромбозы в системе микроциркуляторного русла мать–плацента–плод [11–14].

Вышеизложенное послужило поводом предложить классификацию типов трофобластического кровотока для дальнейшего определения группы риска по невынашиванию беременности.

Для определения кровотока в сосудах трофобласта используется метод цветового доплеровского картирования (ЦДК) и дополнительно проводится трехмерная реконструкция хориона с использованием программы VOKAL для определения количественных показателей объемного кровотока. Данные исследования проводятся в соответствии с принципом ALARA (основного принципа безопасного использования диагностического ультразвука – ALARA – As Low As Reasonably Achievable, что означает “так низко, как благоразумно достижимо” – потенциальная выгода от использования доплеровской эхографии как в клинической практике, так и в научных исследованиях дает основание поддерживать дальнейшее использование метода без заметного риска для плода) [15, 16].

Цель исследования

Сравнить показатели объемного кровотока в хорионе с разными типами нарушения трофобластического кровотока для их количественной верификации у беременных с тромбофилией в I триместре.

Материал и методы

В исследование было включено 129 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Критерий включения – беременные с 7-й по 10-ю неделю гестации с выставленным гематологом диагнозом тромбофилии, обратившиеся для проведения первичного ультразвукового исследования (УЗИ) при постановке на учет, и группа контроля – беременные с нормальным течением настоящей беременности и благополучным исходом прошлых беременностей. Критериями исключения были беременные женщины с пороками развития матки, многоплодные беременности, беременности после ЭКО; пациентки с сопутствующим сахарным диабетом, декомпенсированными пороками сердца с недостаточностью кровообращения, с мио-матки больших размеров (более 10 нед), эндометриозом.

Пациентки были разделены на III клинические группы:

I. Беременные с нормальным течением настоящей беременности и благополучным исходом прошлых беременностей (n = 33) – группа сравнения.

II. Беременные с диагнозом тромбофилии, у которых данная беременность наступила на фоне приема антикоагулянтных препаратов (n = 28).

III. Беременные с диагнозом тромбофилии без приема антикоагулянтных препаратов до постановки на учет (n = 68).

Данные о детородной функции в исследуемых группах беременных представлены в табл. 1 и 2. Данная наступившая беременность была первая у 36 (27,9%) женщин. Одну беременность в анамнезе имели 44 (34,0%) пациентки, две и более беременности имели 49 (38,0%) женщин.

Наибольшее количество срочных родов с рождением здорового ребенка произошло у женщин I и III групп в 12,4 и 17,8% случаев соответственно. Наибольшее число предыдущих беременностей закончилось искусственными абортами у женщин III группы – 26 (20,2%), самопроизвольные выкидыши в сроках до и после 12 нед произошли у 6 (4,7%) женщин во II группе, у 24 (18,6%) женщин в III группе, наибольшее количество приходилось на III группу. У 4 (3,1%) женщин в II и III группах беременность закончилась преждевременными родами. Во II группе в анамнезе было 2 (3,1%) мертворождения, у 47 (36,4%) пациенток во II и III группах была диагностирована неразвивающаяся беременность.

Наибольшее число предыдущих беременностей закончилось неблагоприятно во II и III группах (самопроизвольные выкидыши в сроках до и после 12 нед произошли у 6 (4,7%) и 27 (20,9%) жен-

**Таблица 1.** Количество беременностей по клиническим группам**Table 1.** The number of pregnancies in clinical group

Число беременностей Number of pregnancies	Клинические группы / Clinical groups						Всего / Total (n = 129)	
	I (n = 33)		II (n = 28)		III (n = 68)		abs.	%
	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Первая настоящая First current	19	14,7	3	2,3	14	10,9	36	27,9
Одна беременность в анамнезе One in anamnesis	8	6,2	10	7,8	26	20,1	44	34,0
Две и более в анамнезе Two and more in anamnesis	6	4,7	15	11,6	28	21,7	49	38,0

Таблица 2. Исходы предыдущих беременностей по клиническим группам**Table 2.** Clinical outcomes of previous pregnancies in clinical groups

Показатель / Feature	Клинические группы / Clinical groups						Всего / Total (n = 129)	
	I (n = 33)		II (n = 28)		III (n = 68)		abs.	%
	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Срочные роды в анамнезе History of urgent labor	16	12,4	8	6,2	23	17,8	47	36,4
Артифициальные аборты Artificial abortion	5	3,9	7	5,4	25	19,4	37	28,7
Сампроизвольные выкидыши до 12 нед Spontaneous miscarriages up to 12 weeks	0	0	6	4,7	24	18,6	30	23,3
Сампроизвольные выкидыши после 12 нед Spontaneous miscarriages after 12 weeks	0	0	0	0	3	2,3	3	2,3
Преждевременные роды Premature birth	0	0	2	1,6	2	1,6	4	3,1
Неразвивающаяся беременность Non-developing pregnancy	0	0	24	18,6	23	17,8	47	36,4
Мертворождения Stillbirth	0	0	2	1,6	0	0	2	1,6
Внематочные беременности Ectopic pregnancies	4	3,1	2	1,6	3	2,1	9	7,0

щин в II и III группах соответственно, наибольшее количество приходилось на III группу; во II группе в анамнезе было 2 (1,6%) мертворождения, у 47 (36,4%) была диагностирована неразвивающаяся беременность).

УЗИ проводили на аппаратах Voluson E8 и S8. Всем беременным было выполнено трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ в В-режиме, в режиме ЦДК и проведена объемная реконструкция хориона с использованием программы VOCAL. В В-режиме были оценены состояние эмбриона и экстраэмбриональных структур. Идентификацию трофобластических сосудов выполняли с применением ЦДК – в зоне расположения трофобласта на серошкальном изображении располагали цветное окно максимально адаптированными для конкретного среза размерами и формой. С помощью трехмерной эхографии проводили расчет объема хориона и степень кровоснабжения в этом объеме. Получение объема начинается с исполь-

зования 2D-изображения и наложения на него рамки объема в режиме энергетического доплера. Далее объемные данные обрабатываются с помощью программной опции VOCAL. В процессе исследования необходимо соблюдать определенные условия: трехмерный объект необходимо расположить в центре вращения таким образом, чтобы главная ось контура проходила через центр 3D ткани; при отображении контура используется режим ручной трассировки, что позволяет вручную нарисовать контур хориона с помощью требола. Количество созданных вручную контуров зависит от выбранной степени поворота, в нашем исследовании выбирался угол вращения 15°, что позволяет провести трассировку в 12 плоскостях. Далее проводили автоматический расчет кровоснабжения в пределах полученного объема хориона с помощью 3D цветовой гистограммы методом сравнения количества цветных элементов объемного изображения с количеством элементов объ-

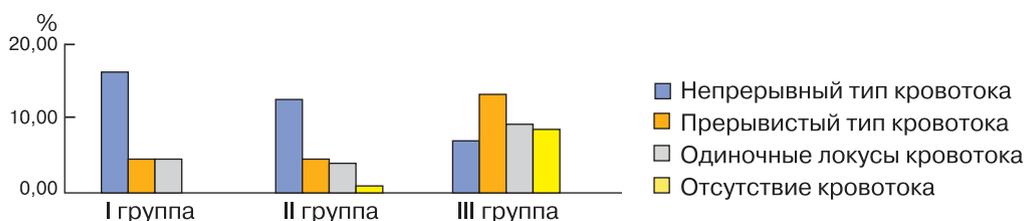
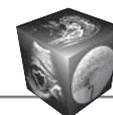


Рис. 1. Количество беременных с разными типами трофобластического кровотока в клинических группах.

Fig. 1. The number of pregnant women with different types of trophoblastic blood flow in clinical groups.

емного изображения шкалы серого. По завершении расчета объема при помощи программы VOCAL на экран выводили автоматически подсчитанную гистограмму объема. Гистограмма рассчитывается исходя из содержимого внутри контура. На гистограмме видны данные расчета количественных показателей – индекса васкуляризации (VI), индекса потока (FI) и индекса перфузии (VFI).

Результаты

При проведении ЦДК в сосудах хориона выделили типы трофобластического кровотока, данные представлены на рис. 1:

1 – непрерывный тип – локусы кровотока определяются сплошным цветом по всей площади базальной поверхности трофобласта (рис. 2а);

2 – прерывистый тип – локусы кровотока прослеживаются неравномерно по базальной поверхности трофобласта (рис. 3а);

3 – одиночные локусы – локусы кровотока прослеживаются единичным окрашиванием по базальной поверхности трофобласта (рис. 4а);

4 – отсутствие кровотока – локусы кровотока не определяются по базальной поверхности трофобласта (рис. 5а).

Для верификации разработанной классификации типов нарушения трофобластического кровотока всем беременным проведена объемная реконструкция хориона с определением количественных показателей в полученном объеме в программе VOCAL в соответствующем типе кровотока, представленного выше по данным ЦДК, результаты представлены в табл. 3 и на рис. 2–5.

Статистический анализ полученных результатов, представленных в табл. 3, при определении индексов объемного кровотока с помощью трехмерной реконструкции хориона показал высокую степень достоверности ($p < 0,0001$) в значении VI и VFI между всеми типами кровотока.

Таблица 3. Значения VI, FI, VFI при объемной реконструкции хориона в разных типах трофобластического кровотока
Table 3. Values of VI, FI, VFI for volumetric chorion reconstruction in different types of trophoblastic blood flow

Тип кровотока в трофобласта Type of trophoblastic blood flow	Статистический параметр Stat. parameter	VI	FI	VFI
1. Непрерывный тип (n = 49) Continuous type (n = 49)	M ± 2σ (CI 95%)	25,7 ± 0,6	45,2 ± 0,7	11,7 ± 0,2
2. Прерывистый тип (n = 33) Intermittent type (n = 33)	M ± 2σ (CI 95%)	14,9 ± 0,8	45,9 ± 2,1	6,8 ± 0,5
3. Одиночные локусы (n = 30) Single loci (n = 30)	M ± 2σ (CI 95%)	5,8 ± 0,4	32,9 ± 1,5	1,9 ± 0,2
4. Отсутствие локусов (n = 17) Lack of loci (n = 17)	M ± 2σ (CI 95%)	1,0 ± 0,3	22,8 ± 1,0	0,3 ± 0,1
Корреляция показателей VI, FI, VFI с типом кровотока Correlation of VI, FI, VFI indicators with the type of blood flow	Спирмена/ Spirman ρ	-0,956 <0,0001	-0,719 <0,0001	-0,956 <0,0001
Попарные статистические сравнения типов трофобластического кровотока по показателям VI, FI и VFI (Mann-Whitney U-test), p	1 vs 2	<0,0001	0,157	<0,0001
	1 vs 3	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	1 vs 4	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Pairwise statistical comparisons of the types of trophoblastic blood flow	2 vs 3	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	2 vs 4	<0,0001	<0,0001	<0,0001
of VI, FI and VFI (Mann-Whitney U-test), p	3 vs 4	<0,0001	<0,0001	<0,0001

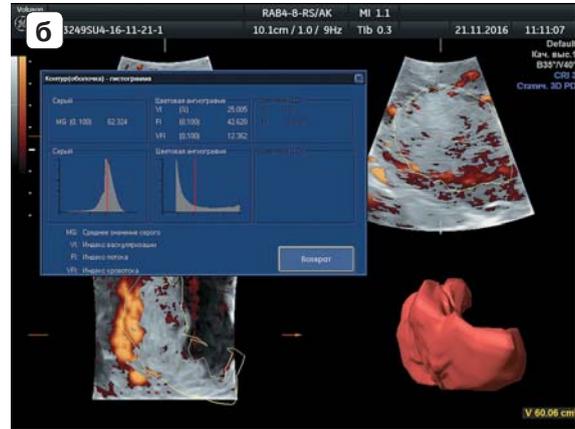


Рис. 2. Непрерывный тип трофобластического кровотока. **а** – эхограмма хориона в режиме ЦДК; **б** – гистограмма у этой же беременной в режиме трехмерной реконструкции.

Fig. 2. Continuous type of trophoblastic blood flow. **a** – echogram of the chorion in the Doppler velometry; **b** – a histogram of the same pregnant woman in the mode of three-dimensional reconstruction.

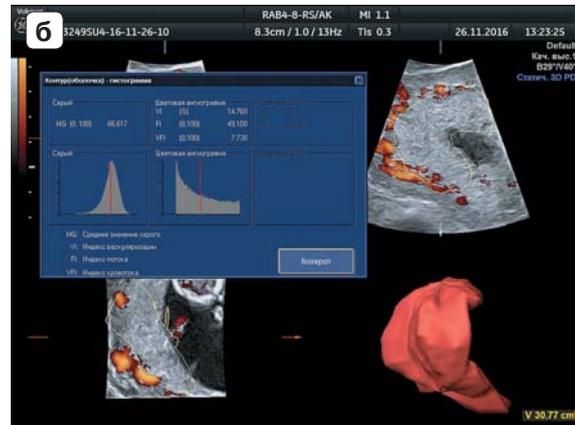


Рис. 3. Прерывистый тип трофобластического кровотока. **а** – эхограмма хориона в режиме ЦДК; **б** – гистограмма у этой же беременной в режиме трехмерной реконструкции.

Fig. 3. Intermittent type of trophoblastic blood flow. **a** – echogram of the chorion in the Doppler velometry; **b** – a histogram of the same pregnant woman in the mode of three-dimensional reconstruction.



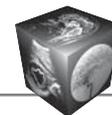
Рис. 4. Одиночные локусы в сосудах трофобласта. **а** – эхограмма хориона в режиме ЦДК; **б** – гистограмма у этой же беременной в режиме трехмерной реконструкции.

Fig. 4. Single loci in the vessels of the trophoblast. **a** – echogram of the chorion in the Doppler velometry; **b** – a histogram of the same pregnant woman in the mode of three-dimensional reconstruction.



- на, у пациенток с рецидивирующими потерями в ранние сроки. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; 1: 37–44.
7. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н., Белозерцева Е.П. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при повторных ранних самопроизвольных выкидышах. *Гинекология*. 2019; 21 (2): 18–22. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.2.190345>
 8. Al-Achkar W., Wafa A., Ammar S., Moassass F., Jarjour R.A. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Gene Polymorphisms With Recurrent Pregnancy Loss in Syrian Women. *Reprod Sci*. 2017; 24 (9): 1275–1279. <https://doi.org/10.1177/1933719116682874>
 9. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S., Neamatzadeh H., Mazaheri M., Noori-Shadkam M., Haghghi F. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J*. 2018; 22 (2): 78–89. <https://doi.org/10.22034/ibj.22.2.78>
 10. Djurovic J., Stojkovic O., Todorovic J., Brajic A., Stan-kovic S., Obradovic S., Stamenkovic G. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2017; 20 (2): 132–139. <https://doi.org/10.1080/14647273.1016.1255785>
 11. Рудзевич А.Ю. Изменения гемостаза у беременных с тромбофилией, возможность профилактики осложненной беременности при приобретенной тромбофилии и антифосфолипидном синдроме. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2019; 1: 48–54.
 12. Skeith L., Carrier M., Kaaja R., Martinelli I., Petroff D., Schleußner E., Laskin C.A., Rodger M.A. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016; 127 (13): 1650–1655.
 13. Зламанец И.М., Харламова Г.С., Катанцева И.С. Тромбофилия, как фактор риска развития синус-тромбоза у послеродовой пациентки. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2019; 2: 91–94.
 14. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J., Kruip M.J., Meijer K., Leebeek F.W. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *Br. Med. J*. 2017; 359: 4452. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4452>
 15. Холин А.М., Муминова К.Т., Нагоев Т.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре на основе клинико-анамнестических факторов, биомаркеров и 3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа. *Акушерство и гинекология*. 2018; 8: 56–65. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.56-65>
 16. Фомина М.П. 3D-доплерометрия плацентарного кровотока в прогнозировании неразвивающейся беременности. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013; 5: 44–50.
 1. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Belokrinickaja T.E., Petruhin V.A., Smol'nova T.Ju., Suturina L.V., Tetruashvili N.K., Filippov O.S., Chechneva M.A., Shmakov R.G. Miscarriage in early pregnancy: diagnosis, management tactics. *Reproduction problems*. 2018; 24 (S6): 338–357. (In Russian)
 2. Akhundova G.I., Shamkhalova I.A. Echographic and Doppler metric in assessing the course of pregnancy in women with a threat of early miscarriage. *Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*. 2018; 18, 3 (63): 19–25. (In Russian)
 3. Fateeva N.V., Kuznetsov R.A. Pathomorphology of the chorionic villus and gravid endometrium in spontaneous early miscarriages against the background of chronic inflammation. *Medicine, pharmaceuticals, health – 2017. An article in the proceedings of the conference*. 2017: 52–55. (In Russian)
 4. Posiseeva L.V., Peretiatio L.P., Kuznetsov R.A., Malyshkina A.I., Fateeva N.V., Krasil'nikova A.K., Pareishvili V.V. Forms of insufficiency of the developing placenta in early spontaneous abortions: pathomorphological and functional criteria. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19 (4): 1–16. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191904111> (In Russian)
 5. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Early pregnancy. From pre-gravid preparation to healthy gestation. *Status Praesens*. 2018; 800. (In Russian)
 6. Frolova N.I., Belokrinickaja T.E., Strambovskaia N.N., Belozerceva E.P. Polymorphism of genes associated with impaired hemostasis and folate metabolism in patients with recurrent losses in the early stages. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2018; 1: 37–44. (In Russian)
 7. Frolova N.I., Belokrinickaja T.E., Strambovskaia N.N., Belozerceva E.P. Prevalence and intergenic interactions of polymorphisms associated with impaired hemostasis and folate metabolism, with repeated early spontaneous miscarriages. *Gynecology*. 2019; 21 (2): 18–22. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.2.190345> (In Russian)
 8. Al-Achkar W., Wafa A., Ammar S., Moassass F., Jarjour R.A. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Gene Polymorphisms With Recurrent Pregnancy Loss in Syrian Women. *Reprod Sci*. 2017; 24 (9): 1275–1279. <https://doi.org/10.1177/1933719116682874>
 9. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S., Neamatzadeh H., Mazaheri M., Noori-Shadkam M., Haghghi F. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J*. 2018; 22 (2): 78–89. <https://doi.org/10.22034/ibj.22.2.78>
 10. Djurovic J., Stojkovic O., Todorovic J., Brajic A., Stan-kovic S., Obradovic S., Stamenkovic G. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2017; 20 (2): 132–139. <https://doi.org/10.1080/14647273.1016.1255785>
 11. Rudzevich A.Yu. Changes in hemostasis in pregnant women with thrombophilia, the possibility of preventing pregnancy complications in acquired thrombophilia and antiphospholipid syndrome. *Scientific Review. Medical sciences*. 2019; 1: 48–54. (In Russian)
 12. Skeith L., Carrier M., Kaaja R., Martinelli I., Petroff D., Schleußner E., Laskin C.A., Rodger M.A. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016; 127 (13): 1650–1655.

References



13. Zlamanets I.M., Kharlamova G.S., Katantseva I.S. Thrombophilia as a risk factor for the development of sinus thrombosis in a postpartum patient. *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2019; 2: 91–94. (In Russian)
14. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvkot J.J., Kruip M.J., Meijer K., Leebeek F.W. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *Br. Med. J.* 2017; 359: 4452. [https://doi.org/ 10.1136/bmj.j4452](https://doi.org/10.1136/bmj.j4452)
15. Holin A.M., Muminova K.T., Nagoev T.M., Hodzhaeva Z.S., Gus A.I. Prediction of preeclampsia in the first trimester based on clinical and anamnestic factors, biomarkers and 3D energy Doppler assessment of placental bed vascularization. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 8: 56–65. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.56-65> (In Russian)
16. Fomina M.P. 3D-Dopplerometry of placental blood flow in predicting an undeveloped pregnancy. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2013; 5: 44–50. (In Russian)

Для корреспонденции*: Асриянц Мария Александровна – 350063 Краснодар, ул. Седина, д. 4. Тел.: +7-928-03-66-66-4.
E-mail: mariya.asriyants@gmail.com

Асриянц Мария Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России, Краснодар. <https://orcid.org/0000-0001-9185-6119>

Астафьева Ольга Викторовна – доктор мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России, Краснодар. <https://orcid.org/0000-0001-8195-5930>

Contact*: Mariya A. Asriyants – 4, Sedina str., Krasnodar 350063, Russian Federation. Phone: +7-928-03-66-66-4.
E-mail: mariya.asriyants@gmail.com

Mariya A. Asriyants – Cand. of Sci. (Med.), assistant of Radiology Department of Kuban State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Krasnodar. <https://orcid.org/0000-0001-9185-6119>

Olga V. Astafieva – Doct. of Sci. (Med.), Professor of Radiology Department of Kuban State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Krasnodar. <https://orcid.org/0000-0001-8195-5930>