

Мельников А.П.^{1,2}, Кащук М.Г.¹, Ахвледiani К.Н.¹, Бокарев И.Н.²

ТРОМБОФИЛИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

²Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов
им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Частота тромбоземболических осложнений, связанных с тромбофилией, очень высока, поэтому обнаружение мутаций тромбофилии в группе пациенток высокого риска важно для профилактики заболеваемости, смертности и акушерских потерь. Проблемой тромбофилии занимаются врачи разных специальностей: лабораторные сотрудники, генетики, сосудистые хирурги, гематологи, неврологи, кардиологи и акушеры-гинекологи. При этом пациенты, имеющие спонтанные тромбозы без видимой причины, наблюдаются годами без должного обследования на тромбофилию. Учитывая, что беременность является состоянием, связанным с высокой вероятностью ретромбозов, целесообразно определять причину и тактику ведения и лечения беременных в максимально ранние сроки беременности.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбозы, акушерские потери.

Для цитирования: Мельников А.П., Кащук М.Г., Ахвледiani К.Н., Бокарев И.Н. Тромбофилия в акушерской практике. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20>

Для корреспонденции: Кащук Марина Геннадьевна — аспирант ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; e-mail: marina.kaschchuk@yandex.ru

Информация об авторах

Мельников А.П. (Melnikov A.P.), <http://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Кащук М.Г. (Kashchuk M.G.), <https://orcid.org/0000-0003-2679-3734>

Ахвледiani К.Н. (Akhvlediani K.N.), <http://orcid.org/0000-0003-0776-8980>

Бокарев И.Н. (Bokarev I.N.), <http://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

Melnikov A.P.^{1,2}, Kashchuk M.G.¹, Ahvlediani K.N.¹, Bokarev I.N.²

THROMBOPHILIA IN OBSTETRIC PRACTICE

¹The State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

²Russian Association on Thrombosis, Haemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

The rate of thromboembolic complications associated with thrombophilia is very high; therefore the detection of thrombophilia mutations in the high-risk group of patients is important for the prevention of morbidity, mortality and obstetric losses. The problem of thrombophilia is dealt with by doctors of various specialties: laboratory staff, geneticists, vascular surgeons, hematologists, neurologists, cardiologists and obstetricians-gynecologists. At the same time, patients with spontaneous thrombosis are followed-up for years without proper examination for thrombophilia. Considering that pregnancy is a condition associated with a high probability of re-thrombosis, it is advisable to determine the cause and tactics of management and treatment of pregnant women as early as possible during the period of pregnancy.

Key words: thrombophilia, thromboses, obstetric losses.

For citation: Melnikov A.P., Kashchuk M.G., Ahvlediani K.N., Bokarev I.N. Thrombophilia in obstetric practice. *Klinicheskaya medicina*. 2021;99(1):15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20>

For correspondence: Kashchuk Marina Gennadievna — graduate student of GBUZ MO “Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology”; e-mail: marina.kaschchuk@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.06.2020

В современном акушерстве актуальной проблемой является всевозрастающая доля экстрагенитальной патологии у беременных, а как следствие — увеличение частоты акушерских осложнений. Открытие учения о тромбофилии является важным достижением современной медицинской науки. Нередко специалистами неверно трактуется понятие «тромбофилия», ставится неверный диагноз. Необходимо различать понятия «тромбофилия» (с указанием локусов) и «сочетанная тромбофилия» (с указанием локусов). Описывают характеристики тромбофилии: врожденная, наследствен-

ная. Некоторые авторы применяют такое определение тромбофилии, как полиморфизм генов гемостаза низкого тромбогенного риска. Мы полагаем, что главным отличием тромбофилии от полиморфизма генов является наличие клинической симптоматики у части пациенток с дефектами факторов гемокоагуляции.

Правильному пониманию тромбофилии также препятствует гетерогенность терминов в разных странах. В Европе термин «тромбофилия» описывает лабораторную основу нарушения гемокоагуляции. В Америке это понятие характеризует пациентов со спонтанными ве-

нозными тромбозами или тромботическими осложнениями в молодом возрасте. По мнению авторов публикации, тромбофилия — это врожденное состояние организма человека, возникающее вследствие генетических дефектов и характеризующееся сочетанием активации свертывания крови и снижением возможностей противотромботической защиты, что приводит в клинической практике к увеличению частоты тромбозов и акушерских осложнений [1]. В результате многочисленных отечественных и зарубежных исследований доказано, что тромбофилия связана с неблагоприятными акушерскими исходами, перинатальными потерями и высоким риском тромбоэмболических осложнений. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) во время беременности определяется с частотой 1 на 1000 родов [2], ВТЭ возникают в 4,5 раза чаще у беременных женщин по сравнению с небеременными [3].

Первым исследователем, определившим причину тромботических осложнений в семье норвежских рыбаков, был О. Egeberg, открывший в 1965 г. у них дефицит антитромбина III [4]. Норвежский исследователь обнаружил у группы пациентов резкое снижение уровня антитромбина III, который обеспечивает 75% всей антикоагулянтной активности. Антикоагулянтное действие антитромбина III многократно возрастает в присутствии гепарина. В популяции частота встречаемости дефицита антитромбина III составляет 0,02% [5].

Следующими белками-антикоагулянтами, повреждениями которых реализовывалось тромбофилическое состояние, стали протеин С и протеин S [6]. В 1981 г. J. Griffin обнаружил, что дефект протеина С, который относится к витамин К-зависимым белкам и участвует в инактивации факторов Va и VIIIa, активации фибринолиза путем связывания ингибиторов активаторов плазминогена, а также приводит к нарушению рецепторной структуры тромбоцитов и фактора X, способствует развитию тромбозов. Гомозиготный вариант дефекта данного белка приводит к гибели младенцев уже в первые дни жизни, и даже внутриутробно.

В 1984 г. Ch. Esmon, P. Comp описали у нескольких пациентов с тромбозами дефект протеина S. Синтез этого белка также зависит от витамина K, а его гомозиготные формы несовместимы с жизнью. Дефицит протеина S встречается примерно у 1 из 500 человек [7]. По данным A. Parand и соавт., имеется прямая корреляция между дефицитом протеина S и привычным выкидышем, который происходит достоверно чаще у пациенток с дефицитом данного белка [8]. Не рекомендуется ориентироваться на уровень протеина S у женщин во время беременности, так как его снижение у беременных является физиологическим.

По данным N. Folkeringa и соавт., тромбофилия связана с повышенным риском потери плода [9]. Исходя из нашего клинического опыта показатели антитромбина III менее 75%, протеина С менее 63%, протеина S менее 55% являются опасными для здоровья матери и будущего ребенка.

Одним из широко изучаемых факторов в формировании тромботических осложнений является антифос-

фолипидный синдром (АФС). Существует мнение, что АФС носит приобретенный характер, однако нам представляется, что АФС является врожденной патологией. Это связано с тем, что последовательность аминокислот первого домена β_2 -гликопротеина I наследственно предопределена и проявляется не сразу [10]. Участок аминокислотной последовательности, ответственный за тромбофилию, находится в месте Valine²⁴⁷/Leicin, эта мутация и способствует формированию антител к β_2 -гликопротеину I и развитию АФС. Более 10 лет существуют убедительные данные о врожденной природе АФС, что позволяет считать данное состояние не приобретенной, а наследственной генетической тромбофилией [11].

В настоящее время четко определены критерии АФС согласно Международному консенсусу о классификации АФС [12]. Наличие синдрома АФС можно считать достоверным, если присутствует хотя бы один из клинических критериев и один из лабораторных критериев (см. табл.).

По-видимому, было бы правильным классифицировать лиц с АФС в зависимости от лабораторных показателей на следующие группы:

- 1 — наличие более чем одного критерия;
- 2а — ВАК-одиноким;
- 2б — аКЛ-одиноким;
- 2с — анти- β_2 ГП I-одиноким.

Наличие АФС не должно диагностироваться в тех случаях, когда временной интервал между клиническими и лабораторными проявлениями составляет менее 12 нед. и более 5 лет. Из вышесказанного следует, что диагноз АФС ставится ревматологами, врачами общей практики достаточно часто без должных обоснований;

Критерии антифосфолипидного синдрома

Клинические	1. Сосудистый тромбоз (один или несколько клинических эпизодов артериальных, венозных тромбозов любой локализации). 2. Акушерские потери: одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или после нее, одна или несколько преждевременных родов морфологически нормального новорожденного до 34-й недели беременности из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии, три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели беременности, исключая анатомические или гормональные нарушения у матери и исключая причины хромосомных нарушений у обоих родителей
Лабораторные	1. Волчаночный антикоагулянт (LA), присутствующий в плазме в двух или более случаях с интервалом не менее 12 недель. 2. Антикардиолипидные антитела (aCL) в сыворотке или плазме, присутствующие в среднем или высоком титре (т.е. > 40 GPL или MPL, или > 99-й перцентиль). 3. Анти- β_2 -гликопротеин I-антитела в сыворотке или плазме (в титре > 99-го перцентиль), присутствующее два или более раза с интервалом не менее 12 недель

во время настоящей беременности достоверная постановка диагноза АФС является проблематичной.

В 1993 г. В. Dahlback описал тромбофилию, причиной которой было угнетение антикоагулянтного ответа активированного протеина С, что значительно увеличивало риск тромбоэмболии. Таким образом, был обнаружен феномен АПС-резистентности, который считается фенотипическим проявлением полиморфизма FV Лейден [13]. Расшифровку дефектной молекулы фактора V, которая заключалась в замене аминокислоты аргинина на глутамин в 506-м положении, сделали в Лейдене, заболевание назвали «болезнь фактора V Лейден» [14]. Доказано, что полиморфизм FV Лейден связан с большим риском венозного тромбоза сосудов мозга [15].

В 1996 г. S. Poort и соавт. обнаружили у больных нуклеотидную замену гуанина на аденин в позиции 20210A 11-й хромосомы в гене протромбина [16]. Высокие уровни протромбина в крови способствуют повышенному продуцированию тромбина и к усилению фибринообразования. Мутация имеет аутосомно-доминантный тип наследования, это значит, что данный вариант тромбофилии может возникнуть и у гетерозиготного носителя [17]. Существуют данные, что из-за влияния на плацентарные сосудистые осложнения (например, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) внезапная смерть плода происходит достоверно чаще у носительниц полиморфизма FII G20210A [18]. Частота мутации протромбина 20210A составляет 1–4% в популяции, а встречаемость данной мутации среди пациентов с венозными тромбозами может достигать 20% [19]. По данным U. Isaoglu и соавт. [20], привычные потери беременности связаны с более частой встречаемостью мутаций FII G20210A и FV Лейден у женщин турецкой популяции.

Еще одним вариантом проявления тромбофилии является мутация FII Thr165Met, она кодирует белок протромбин, являющийся одним из главных компонентов свертывающей системы крови. Под действием активированной протромбиназы (FXa), находящейся в комплексе с активированным фактором V (FVa) и ионами кальция, протромбин превращается в тромбин, который в свою очередь стимулирует превращение фибриногена в фибрин с последующим формированием кровяного сгустка. По нашим наблюдениям, пациентки с FII Thr165Met, имеющие акушерские потери в анамнезе, благополучно вынашивают беременность при своевременном назначении антикоагулянтной терапии. В настоящее время значительное влияние мутации в локусе Thr165Met на систему гемостаза, а именно повышение риска тромбозов и осложнений беременности, доказывают клинические случаи отечественных авторов — описание случая рецидивирующей (трижды) тромбоэмболии легочной артерии у планирующей беременность пациентки, имеющей данную мутацию [21].

По данным исследования V. Djordjevic и соавт., при оценке действия полиморфизмов FV Лейден, FII G20210A, МТГФР (метилентетрагидрофолатредуктаза) C677T не найдены достоверные различия в частоте ин-

сульта у носителей полиморфизмов и контрольной группы, но инсульт у детей был достоверно связан с более частой встречаемостью полиморфизма МТГФР C677T, что подразумевает различное влияние этого полиморфизма в этиологии инсультов у детей и взрослых [22].

Следует помнить, что существуют два различных типа генетических дефектов, приводящих к венозному тромбозу.

1. Мутации потери функции белка (loss of function), к ним относятся дефицит антитромбина III, протеина S и протеина C.

2. Мутации с избыточной функцией (gain of function mutation) — FV Лейден, FII Thr165Met, FII G20210A.

Известно, что беременность сопровождается торможением фибринолиза. При избыточном торможении фибринолиза при наличии полиморфизма PAI-I (ингибитора активатора плазминогена) может нарушаться ангио- и васкулогенез. Коррекция такого состояния возможна при назначении антикоагулянтов, которые способствуют регуляции процессов фибринолиза. По данным М.Г. Николаевой и соавт., гетерозиготный полиморфизм PAI-I встречается в 4,5 раза чаще в группе с бесплодием, чем в контрольной [23]. Кроме того, И.А. Зайнуллин и соавт. считают, что риск гестоза ассоциирован с гомозиготным носительством PAI-I 4g/4g [24]. PAI-I, по данным ряда авторов, достоверно чаще встречается у пациенток с повторными ранними акушерскими потерями. Авторы предполагают возможность назначения антикоагулянтов у этого контингента пациенток для улучшения акушерских исходов [25].

Обнаружение связи между уровнем гомоцистеина в крови и частотой тромбозов стало важным этапом в понимании природы тромбообразования. Сначала С. Falcon, Р. Mannucci (1994), а затем М. den Heijer и соавт. (1995) показали, что гипергомоцистеинемия повышает склонность к развитию тромбоза в 2,5 раза [26]. Критическим следует считать уровень гомоцистеина в плазме крови более 15 мкмоль/л [27].

Гомоцистеин способен блокировать кофактор протеина С — тромбомодулин, снижать активность протеинов С и S, активировать факторы прокоагуляции V и VII, угнетать активность антитромбина, индуцировать активность тканевого фактора, блокировать действие тканевого активатора плазминогена, усиливать агрегацию тромбоцитов и рост эндотелиальных клеток, повышать активность фактора фон Виллебранда, снижать концентрацию собственного гепарина. Гипергомоцистеинемия, которая повреждает функционирование митохондрий в организме и ингибирует тромбомодулин, приводит к протромботическому состоянию [28, 29]. М. Marce и соавт. представили доказательства повреждения ангиогенеза при гипергомоцистеинемии, что может быть связано с дефектной плацентацией и диктует необходимость нормализации уровня гомоцистеина перед планированием беременности. Этим объясняется повышенная частота акушерских осложнений при гипергомоцистеинемии [30]. Имеется прямая доказанная связь между повышенным уровнем гомоцистеина и артериальными и венозными тромбо-

зами в клинической практике. Не доказана связь полиморфизма МТГФР C677T и гипергомоцистеинемии; это отдельные состояния, определяющие тромбофилию [27].

По данным Е. Gumus, имеется прямая зависимость повторяющихся акушерских потерь беременности и полиморфизма АСЕ (ангиотензинпревращающий фермент) [31]. Метаанализ большого количества наблюдений показал связь между привычным выкидышем и полиморфизмом АСЕ, особенно его гомозиготной формы [32]. По данным Е. Nakamura и соавт., полиморфизм АСЕ способствует развитию гипотрофии плода по сравнению с нормальным генотипом пациенток [33]. В случае привычного выкидыша исследование на наличие полиморфизма АСЕ и применение антикоагулянтов является целесообразным [34].

При беременности риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в 4–10 раз выше, чем у небеременных женщин того же возраста [35]. Риск повышается с началом беременности и становится максимальным в послеродовом периоде [28]. Кроме того, по современным представлениям имеется связь тромбофилии с преэклампсией [36]. Факторами, влияющими на это, являются: гипергомоцистеинемия, высокие титры антифосфолипидных антител (АФЛА), аллель 4G PAI-I, аллель D в АСЕ, мутации FV Лейден и FII G20210A.

По нашим данным, клинические ситуации, требующие производить обследование беременных на наличие тромбофилии, следующие:

- Тромботические осложнения у близких родственников, возникавшие до 50-летнего возраста.
- Тромботические осложнения, возникающие у лиц в ситуациях, когда в основной популяции тромбозов нет (например, беременность, длительные перелеты).
- Пациентки с акушерскими потерями при отсутствии генетических, анатомических, гормональных, инфекционных причин.
- Пациентки, имеющие тромбозы при наличии гормональной терапии.

Обследование включает: FII G20210A, FII Thr165Met, FV Лейден, МТГФР C677T, PAI-I 4G/5G, ACE I/D, MTRR A/G, антитромбин III, протеин С, протеин S, гомоцистеин, обследование на АФС. Роль MTRR в развитии тромбофилии исследуется, при наличии только мутации MTRR диагноз не ставится.

Профилактическое лечение гепарином в случаях имевшихся акушерских потерь в анамнезе необходимо начинать с малых сроков беременности и продолжать его до начала 35-й недели беременности. Известно, что после 34-й недели сосудобразование вне плацентарной площадки не происходит.

Варианты терапии:

- гепарин 5000 ЕД 2 раза в день без лабораторного контроля;
- гепарин 7500 ЕД 2 раза в день без лабораторного контроля (при неэффективности 5000 и массе тела более 100 кг);
- низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе без лабораторного контроля. При этом следует

иметь в виду, что профилактическая доза клексана в 0,2 мл неэффективна.

Профилактическое лечение гепарином при наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе следует также начинать с малых сроков беременности и продолжать до начала 35-й недели беременности:

- гепарин 5000 ЕД или 7500 ЕД 2 раза в день, целесообразно применение индивидуально подобранных доз по данным ротационной тромбоэластометрии, тромбодинамики;
- низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе (контроль через 10–14 дней по показателям анти-FXa-активности — 0,3–0,5 МЕ/мл (уровень профилактических доз антикоагулянтов), либо по показателям АЧТВ).

Профилактическое лечение гепарином при наличии тромбозов во время настоящей беременности:

- гепарин;
- низкомолекулярные гепарины.

Контроль дозировки необходимо осуществлять путем определения активности фактора Ха, в крайнем случае по показателям АЧТВ. Дозировка корректируется по мере прогрессирования беременности.

Частыми ошибками при ведении пациенток с тромбофилией являются:

- лечение пациенток без клинических проявлений тромбофилии (исключение – пациентки с дефицитом антитромбина III);
- назначение антикоагулянтов после 16 недель беременности, когда в основном закончен рост сосудов плаценты;
- лечение пациенток без лабораторного контроля и учета срока беременности;
- отмена терапии в послеродовом периоде у пациенток с тромботическими осложнениями, когда риск тромбозов максимален;
- пролонгирование лечения после 34 недель у пациенток с акушерскими потерями в анамнезе;
- использование неэффективных методов контроля в лечении антикоагулянтами.

Мы убеждены, что ошибочными методами контроля эффективности гепаринотерапии являются следующие.

1. Определение уровня фибриногена.
2. Определение растворимого комплекса фибриномономера (РКФМ).
3. Определение продуктов деградации фибриногена (ФДП).
4. Определение любых показателей, если кровь взята на пике действия фармакологической дозы препарата, т.е. менее чем через 3,5–5 ч после подкожной инъекции гепарина.

Резюмируя, следует отметить дальнейшие принципы ведения пациенток с тромбофилией.

1. Необходимо дифференцировать тромбофилию и полиморфизм генов, при котором не описаны клинические осложнения. Предлагаемые лабораторные тесты зачастую весьма дорогостоящи и не имеют эффективного клинического применения.

2. Тромбофилия возможна без проявления клинических осложнений (ранее не описанные эпизоды) и с наличием клинических проявлений; в первом случае необходимо тщательное клиническое наблюдение без лечения.

3. В акушерском плане целесообразно дифференцировать тромбофилию, протекающую с акушерскими потерями, и тромбофилию, ассоциируемую с тромботическими осложнениями, поскольку разнятся дозы антикоагулянтов и продолжительность терапии.

4. Возможным клиническим проявлением тромбофилии является преэклампсия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрухин В.А., Мельников А.П., Будыкина Т.С., Ратников А.О. *Возможности лабораторного контроля профилактических доз гепарина в акушерской практике*. Материалы XXI Национального конгресса с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» 11–13 октября 2017 г. в г. Санкт-Петербурге. 2017;43–44. [Petrukhin V.A., Melnikov A.P., Budykina T.S., Ratnikov A.O. *Possibilities of laboratory control of preventive doses of heparin in obstetric practice*. Proceedings of the XXI National Congress with International Participation «Thrombosis, bleeding, and permanent intravascular coagulation» on October 11–13, 2017 in St. Petersburg. 2017;43–44. (in Russian.)]
- Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141:691–736.
- Grandone E., Tomaiuolo M., Colaizzo D. et al. Role of thrombophilia in adverse obstetric outcomes and their prevention using antithrombotic therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35:630–43.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965;13:516–30. Цитируется по И.Н. Бокарев «Гематология для практического врача». МИА, Москва. 2018:227. [Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965;13:516–30. Cited by I.N. Bokarev «Hematology for a practical doctor». MIA, Moscow. 2018:227. (in Russian.)]
- Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum. Genet.* 2001;109:369–84.
- Schwarz H.P., Fischer M., Hopmeier P., Batard M.A., Griffin J.H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*. 1984;64:1297–1300.
- Rosendaal F.R. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 1999;82:610–9.
- Parand A., Zolghadri J., Nezam M., Afrasiabi A., Haghpanah S., Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Iran Red. Crescent Med. J.* 2013;15(12):13708.
- Folkeringa N., Liindert G., Brouwer P. et al. Redaction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antitrombin, proeyin C or protein S deficient women. *Br. J. Haematol.* 2017;136:4:656–61.
- Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Highlights*. 2013;22;5(1):1–7.
- Castro-Marrero J., Balada E., Vilardell-Tarrés M., Ordi-Ros J. Genetic Risk Factors of Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome. *Br. J. Haematol.* 2009;147(3):289–96.
- Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006;4: 295–30.
- James A.H., Tapson V.F., Goldhaber S.Z. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193:216–219.
- Bertina R.M., Koeleman R.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369:64–67.
- Ben Salem-Berabab O., Fekih-Mrissa N., N'siri B., Ben Hamida A., Benammar-Elgaaia A., Gritli N., Mrissa R. Thrombophilic polymorphisms — factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A and MTHFR C677T — in Tunisian patients with cerebral venous thrombosis. *J. Clin. Neurosci.* 2012;19(9):1326–7.
- Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698–3703.
- Никитина И.В., Бойчук А.Н. Возможности прогнозирования невынашивания беременности при многоплодии с помощью оценки генетических предикторов. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;1:76. [Nikitina I.V., Boychuk A.N. The possibilities of predicting miscarriage in multiple pregnancies by evaluating genetic predictors. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;1:76. (in Russian.)]
- Monari F., Alberico S., Avagliano L., Cetin I., Cozzolino S., Gargano G., Marozio L., Mecacci F., Neri I., Tranquilli A.L., Venturini P., Facchinetti F. Relation between maternal thrombophilia and stillbirth according to causes/associated conditions of death. *Early Hum. Dev.* 2012;88(4):251–254.
- Rosendaal F.R., Doggeren C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb. Haemost.* 1998;79:706–708.
- Isaoglu U., Ulug P., Delibas I.B., Yilmaz M., Kumtepe Y., Dogan H., Tasdemir S. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2014;41(2):177–181.
- Хамани Н.М. Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Thr165Met) и рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(1):99–104. [Hamani N.M. Features of the management of pregnancy and childbirth in a woman with a homozygous prothrombin mutation (Thr165Met) and a history of recurrent pulmonary embolism while taking hormonal contraception. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2018;12(1):99–104. (in Russian.)]
- Djordjevic V., Stankovic M., Brankovic-Sreckovic V., Rakicevic L., Damjanovic T., Antonijevic N., Radojkovic D. Prothrombotic genetic risk factors in stroke: a possible different role in pediatric and adult patients. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2012;18(6):658–661.
- Николаева М.Г., Григорьева Е.Е., Сердюк Г.В., Момот А.П. *Роль генетических детерминант тромбофилий в реализации репродуктивной функции женщины*. Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 29.09–02.10.2009 г. Москва, 2009:144–145. [Nikolaeva M.G., Grigorieva E.E., Serdyuk G.V., Momot A.P. *The role of genetic determinants of thrombophilia in the realization of a woman's reproductive function*. Materials of the 10th Anniversary Russian Scientific Forum «Mother and Child». 29.09–02.10.2009 Moscow, 2009:144–145. (in Russian.)]
- Зайнуллин И.А., Кулавский В.А., Зайнуллина А.Г., Хустнутдинова Э.К. *Роль генов фибринолитической системы в возникновении гестоза*. Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 29.09–02.10.2009 г. Москва, 2009:69. [Zainullin I.A., Kulavsky V.A., Zainullina A.G., Khustnutdinova E.K. *The role of genes of the fibrinolytic system in the occurrence of gestosis*. Materials of the 10th Anniversary Russian Scientific Forum «Mother and Child». 29.09–02.10.2009 Moscow, 2009:69. (in Russian.)]
- Ivanov P., Komsa-Penkova R., Ivanov I., Konova E., Kovacheva K., Simeonova M., Tanchev S. Plasminogen activator inhibitor type 1 activity in women with unexplained very early recurrent pregnancy loss. *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 2010;49(5):3–8.
- Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:292–299.
- Key N.S., McGlennen R.C. Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. *Arch Pathol. Lab. Med.* 2002;126(11):1367–1375.
- Cueto R., Zhang L., Shan H.M., Huang X., Li X., Li Y.F., Lopez J., Yang W.Y., Lavallee M., Yu C., Ji Y., Yang X., Wang H. Identification of homocysteine-suppressive mitochondrial ETC complex genes and tissue expression profile — Novel hypothesis establishment. *Redox Biol.* 2018;17:70–88.

29. Hakim R.M. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int.* 1993;44(3):484–94.
30. Bosch-Marcé M., Pola R., Wecker A.B., Silver M., Weber A., Luedemann C., Curry C., Murayama T., Kearney M., Yoon Y.S., Malinow M.R., Asahara T., Isner J.M., Losordo D.W. Hyperhomocyst(e)inemia impairs angiogenesis in a murine model of limb ischemia. *Vasc. Med.* 2005Feb;10(1):15–22.
31. Gumus E. The powerful association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Ginek. Pol.* 2018;89(10):573–576.
32. Wang Z., Wang P., Wang X., He X., Wang Z., Xu D., Hu J., Wang B. Significant association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and risk of recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2013;62(9):1227–1238.
33. Nakamura E., Okamoto T., Nagaya K., Hayashi T. Maternal deletion allele of Angiotensin-converting enzyme gene is associated with fetal growth restriction. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2012;15(2):114–7.
34. Chatzidimitriou M., Chatzidimitriou D., Mavridou M., Anetakis C., Chatzopoulou F., Lialiaris T., Mitka S. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Greek women. *Int. J. Lab. Hematol.* 2017;39(6):590–595.
35. Simioni P. Thrombophilia and gestational VTE. *Thrombosis Research.* 2009;123(2):41–44.
36. Aggarwal S., Dimri N., Tandon I., Agarwal S. Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms. *J. Obstet. Gynaecol. Research.* 2011; 37(10):1335–1341.

Поступила 29.06.2020