

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. Д. Белоцерковцева, Т. И. Исаев, Л. В. Коваленко

Цель – провести анализ современной литературы для определения распространенности осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности при носительстве полиморфизмов генов системы свертывания крови. **Материал и методы.** Проведен анализ литературных источников по базам данных Cochrane, PubMed, eLIBRARY и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: неблагоприятные исходы беременности, тромбофилии, полиморфизмы, невынашивание беременности, внутриутробная задержка развития, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др. **Результаты.** Распространенность полиморфизмов генов системы гемостаза варьируется в европейской и азиатской популяциях. Остается нерешенным вопрос, почему у одних носителей генов тромбофилии осложнения формируются, а у других – нет. Необходим системный подход к изучению данного вопроса с учетом анамнеза, коморбидного фона, образа жизни и др. Для полиморфизмов генов свертывающей системы крови, по всей вероятности, характерна некоторая этническая специфичность, что представляет особый интерес в таком многонациональном государстве, как Российская Федерация.

Ключевые слова: тромбофилия, невынашивание беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная гибель плода.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

ВВЕДЕНИЕ

На развитие неблагоприятных исходов беременности сильное влияние оказывают большие акушерские синдромы. Некоторые авторы [1] считают, что ключевое значение имеют дефекты плацентации, в первую очередь, недостаточная ее глубина. Данная патология может быть обусловлена рядом при-

чин, к которым относятся дефекты миометрия матки и нарушения системы гемостаза. Однако дефекты свертывающей системы крови выступают как самостоятельный фактор риска осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности. В первую очередь речь идет о нарушениях, связанных

HEREDITARY THROMBOPHILIA DURING COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

L. D. Belotserkovtseva, T. I. Isaev, L. V. Kovalenko

The aim of the study is to analyze the contemporary literature to determine the prevalence of complicated course and adverse pregnancy outcomes with gene polymorphisms of the blood coagulation system. **Material and methods.** The analysis of literary sources in the Cochrane, PubMed, eLIBRARY and Scopus databases for the last 10 years is carried out. The search is conducted by keywords: adverse pregnancy outcomes, thrombophilia, polymorphisms, miscarriage, intrauterine growth retardation, intrauterine fetal death, premature detachment of a normally located placenta, etc. **Results.** The prevalence of gene polymorphisms of hemostasis varies in European and Asian populations. It is still unclear why some carriers of thrombophilic genes experience complications, while others do not. A more systematic approach to the study is necessary, taking into account anamnesis, comorbid background, lifestyle, etc. Gene polymorphisms of blood coagulation are likely to have some ethnic specificity, which is of particular interest in such a multinational state as the Russian Federation.

Keywords: thrombophilia, miscarriage, premature detachment of a normally located placenta, intrauterine fetal death.

с повышенной свертываемостью крови и/или ингибированием процессов фибринолиза вследствие как приобретенных, так и наследственных факторов, что и приводит к повышению протромбогенной активности [2]. R. Romero и др. [3] считают, что недостаточная глубина инвазии трофобласта приводит к нарушению трансформации спиральных артерий, что было выявлено при биопсии плацентарного ложа у пациентов с перечисленными акушерскими синдромами. Какие же причины влияют на недостаточную глубину инвазии трофобласта? В научной литературе к значимым наследственным тромбофилиям относят полиморфизм V фактора Лейдена (проявляется в повышении устойчивости к воздействию активированного протеина C (PC)); дефицит протеина C, протеина S и антитромбина III (AT III); мутацию генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR и др.); мутацию протромбина 20210A [4] и др.

Варианты последовательностей полипептидной цепи дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), отличающиеся друг от друга заменой одного нуклеотида на другой, выпадением или их вставкой, изменением последовательности расположения нуклеотидов, носят название «полиморфизм». Однонуклеотидные полиморфизмы генов (SNP – Single nucleotide polymorphism), детерминирующих предрасположенность к тромбофилиям, определялись в различных популяциях по всему миру.

Работами, способствовавшими началу активного изучения вопроса тромбозов, стали труды Рудольфа Вирхова (1856), в одном из которых [5] были обоснованы этиология и патогенез данного заболевания: снижение скорости кровотока, повреждение стенки сосуда любой этиологии, изменение состава крови. Данный комплекс носит название «триады Вирхова». По сей день остаются дискуссионными вопросы значимости каждого из факторов в развитии тромботических осложнений. Нарушение целостности может носить как структурный (травматизация ввиду воздействия токсинов микроорганизмов, эндотоксинов и компонентов клеточной стенки, иммунных комплексов и цитокинов, липопротеинов низкой плотности и холестерина, гомоцистеина), так и функциональный характер, когда нарушения являются следствием изменения метаболизма клетки, снижения энергетических ресурсов, ингибирования антитромбогенной системы стенки сосуда и др.

Исследование системы гемостаза получило реальное развитие в 1930–1950-е гг. XX столетия. Тогда было обнаружено влияние на гемостаз следующих факторов: фактора фон Виллебранда (1931), фактора V (1947), фактора VII (1951), фактора IX (1952), фактора XI (1953), фактора XII (1955), фактора X (1956) [6] и др.

Термин «тромбофилия» был впервые использован в 1965 г. О. Эгбергом [7]. Этим термином он обозначил предрасположенность к тромбозу, диагностированную у пациентов с наследственным дефицитом антитромбина III. В современной медицине термин «тромбофилия» используется для обозначения состояния гемостаза, предрасположенного к формированию тромбозов. Состояние характеризуется, как правило, относительно ранним началом (35–45 лет), склонностью к рецидивам, наследственностью (хотя есть и не наследственные формы), диффузностью, увеличением активированного частичного тромбопластинового времени без видимых на то причин.

Тромбофилия может быть классифицирована как врожденная и приобретенная. Врожденная (или наследственная) характеризуется повышенной протромбогенной активностью ввиду наличия полиморфизмов генов системы гемостаза. Приобретенные тромбофилии формируются, как правило, в результате травм (с нарушением целостности сосудистой стенки, в том числе и при катетеризации сосудов), приема медикаментов (оральные контрацептивы, глюкокортикостероиды и др.) или при наличии сопутствующих заболеваний (заболевания печени, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, в том числе антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка, инфекционный процесс, ожирение и др.).

Несмотря на развитие перинатальной медицины, неблагоприятные исходы беременности представляют собой в настоящее время одну из наиболее насущных проблем акушерства. Предметом споров исследователей по сей день является наличие (или отсутствие) связи между носительством генов тромбофилии и неблагоприятными исходами и осложнениями беременности, включая тяжелую преэклампсию, отслойку плаценты, задержку роста плода, антенатальную гибель плода и др. Перечисленные состояния могут в значительной степени способствовать материнской и внутриутробной заболеваемости и, что гораздо важнее, смертности. Дополнительно риски тромботических осложнений возрастают при сочетании у женщины антифосфолипидного синдрома с наследственными тромбофилическими состояниями. Несмотря на это, риски гестационных и тромботических осложнений, по всей вероятности, различны и требуют более подробного изучения.

Ключевая роль в патогенезе патологии беременности отводится тромбозам сосудов маточно-плацентарной системы кровообращения [8–9]. Ряд авторов предполагают, что наличие любого состояния, связанного с повышением свертываемости крови, может привести к венозным и артериальным тромбозам и нарушениям плацентарного кровообращения. Это в свою очередь приводит к развитию тяжелых известных акушерских осложнений [2, 10]

Цель – провести анализ современной литературы для определения распространенности осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности при носительстве полиморфизмов генов системы свертывания крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников по базам данных Cochrane, PubMed, eLIBRARY и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: неблагоприятные исходы беременности, тромбофилии, полиморфизмы генов, невынашивание беременности, внутриутробная задержка развития, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Имеются данные, подтверждающие возможность обнаружения наследственных и приобретенных тромбофилий у 49–65 % беременных с осложненной беременностью против 18–22 % женщин с нормально протекающей беременностью. Речь идет о клинически значимых тромбофилиях, экспрессия генов которых чаще всего приводит к осложнениям во время бере-

менности. Это предполагает в несколько раз более высокий риск развития тромбофилий у женщин с осложненным течением беременности. В соответствии с этим авторы [11] предлагают проведение антенатального скрининга на приобретенные и врожденные тромбофилии у женщин с предшествующими неблагоприятными исходами беременности с целью подбора антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Ряд авторов поддерживают данный подход и предполагают, что осложненное течение беременности является следствием микротромбов, тромбозов и инфарктов плаценты [12].

Несмотря на наличие исследований, подтверждающих высокий риск развития осложнений беременности у женщин с любым типом тромбофилии, многие современные рекомендации не предусматривают проведения антенатального скрининга на тромбофилии у пациентов группы риска и, более того, выступают против него [11, 13]. Исключение составляют пациенты с отягощенным семейным и акушерским анамнезом по тромбоэмболическим осложнениям, осложненному течению беременности и неблагоприятным исходам беременности со стороны матери и/или плода. Против проведения скрининга свидетельствуют результаты исследований, в которых не было выявлено наличия связи между тромбофилиями, ответственными за гиперкоагуляцию, и неблагоприятными исходами беременности [14].

Снижение содержания протеина S и/или протеина C усиливает апоптоз клеток трофобласта, что приводит к нарушениям инвазии и имплантации; полиморфизмы генов фолатного цикла могут приводить к нарушению процессов пролиферации эмбриональных клеток и др. Таким образом, становится понятно, что наследственные тромбофилии могут обуславливать и изменения инвазии, и патологию развития плодного яйца. Носительство полиморфизма активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) при гестационном (физиологическом) гипофибринолизе ведет к избыточной депозиции фибрина и нарушению имплантации трофобласта. Ген, кодирующий белок PAI-1, носит название SERPINE-1. PAI-1 является основным ингибитором фибринолиза. При физиологически протекающей беременности его концентрация стабильно увеличивается к 20-й неделе гестационного срока и достигает своего пика к моменту родов (возрастает примерно в 3 раза). Стоит также помнить о том, что существуют разновидности PAI, например PAI-2, или плацентарный PAI, называемый так ввиду его большого выделения из человеческой плаценты. Данная разновидность PAI является ингибитором тканевой урокиназы, поэтому в литературе можно встретить его обозначение как uPAI [15].

Необходимо отметить, что в тканях (во внеклеточной среде) PAI является ключевым компонентом протеолитической системы. Реализация его функции происходит посредством взаимодействия со специфическим рецептором (uPAI), что индуцирует активацию участков связывания с цитоплазматической мембраной клеток, способствует внутриклеточному фосфорилированию и протеолизу внеклеточного матрикса с миграцией клеток. Другими словами, инициируется и поддерживается каскад процессов инвазии клеток.

Снижение фибринолитической активности плазмы, которое наблюдается при данной мутации, связано с повышением рисков развития преэклампсии,

внутриутробной задержки роста плода, плацентарной недостаточности [16–17]. Кроме того, ингибитор активатора плазминогена принимает участие в каскаде реакций, связанных с патологией ремоделирования и инвазии в плаценте, что также повышает риски неблагоприятных исходов беременности [18]. Если носительство данного полиморфизма прибавить к исходно низкой фибринолитической активности плазмы (что имеет место при беременности), значительно увеличивается вероятность возникновения тромбоэмболических осложнений.

Метаанализ 40 работ, связанных с изучением данного полиморфизма, выявил, что носительство данного мутантного гена является фактором высокого риска привычного невынашивания беременности [19–20].

Как известно, высокий уровень гомоцистеина в крови является самостоятельным фактором риска развития заболеваний периферических сосудов и сердечно-сосудистой системы. На концентрацию его в крови может влиять ряд факторов, связанных с особенностями рациона. Дефицит в потребляемой пище витаминов B6 и/или B12, фолиевой кислоты способствует формированию гипергомоцистеинемии, имеющей относительно более благоприятный характер, поскольку корректируется изменением диеты. К другим причинам развития гипергомоцистеинемии относится генетическая (врожденная) патология вследствие мутации генов-регуляторов фолатного цикла (MTR – метионин-синтаза (синтетаза), MTRR – метионин-синтаза редуктаза, MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза). В этом случае развивается генетически детерминированный дефект одного из ферментов, метаболизирующих гомоцистин (метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин-синтаза редуктаза, метионин-синтаза и др). Цистатион-бета-синтаза осуществляет транссульфирование (перенос атома серы) метиона на цистеин с образованием цистатиона, что происходит в присутствии специфического катализатора – пиридоксальфосфатзависимой цистатион-бета-синтазы.

Экспрессия гена MTRR приводит к синтезу фермента метионин-синтазы редуктазы, которая отвечает за реметилирование гомоцистеина до метионина, также выполняет белково-синтетическую и ряд других функций. К возможным генотипам данной тромбофилии относятся следующие: A/A, A/G и G/G. Носительство этого полиморфизма может быть ассоциировано с гипергомоцистеинемией, венозными тромбоэмболическими осложнениями, аномалиями развития плода, невынашиванием беременности и др.

Недавние исследования указывают на определенную роль нескольких генов-регуляторов фолатного цикла: A66G (66 A→G) rs1801394 SNP гена метионин-синтазы редуктазы (MTRR) и A2756G (A→G) rs1805087 при замене аденина на гуанин в 2756 позиции MTR и, следовательно, 919 аспарата на глицин, аллельного варианта гена B12-зависимой метионин-синтазы (MTR). Согласно современным представлениям предрасположенность к невынашиванию беременности, хромосомной и врожденной патологии у плода (Spina Bifida, расщелина неба или губы, синдром Дауна) выше у носителей полиморфизмов генов-регуляторов фолатного цикла [21–22].

Было установлено, что гомозиготное носительство варианта полиморфизма G/G гена MTRR A66G (замена аминокислотного остатка изолейцина на метионин в 66-й позиции) как изолировано, так и в сочетании

с другими может способствовать развитию ретрохориальной гематомы в I триместре. Также была выдвинута гипотеза о связи дефицита данного фермента (приводящего к дефициту метильных групп) и гипоконвертинемии, которая развивается вследствие мутации фактора VII (конвертина), с развитием такого осложнения, как отслойка хориона [23].

Экспрессия гена MTR приводит к синтезу цитоплазматического фермента метионин-синтазы (5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза). Как ген-регулятор фолатного цикла он также отвечает за повторное метилирование гомоцистеина до метионина, выступая при этом в качестве катализатора. Ко-фактором в этом случае выступает предшественник витамина B12-кобаламина, который в виде метилкобаламина выступает переносчиком метильной группы. Нарушение этих процессов также ведет за собой развитие гипергомоцистеинемии [21, 23].

Имеются данные о наличии связи между гипергомоцистеинемией, связанной с полиморфизмами генов фолатного цикла (MTHFR C677T или MTHFR 1298A/C), и привычным невынашиванием беременности [24–25]. Однако ряд авторов в своих исследованиях данной связи не обнаружили [26–27]. Более того, V. H. Dissanayake и др. [28] не выявили связи носительства мутаций генов фолатного цикла (в том числе в ассоциации с другими полиморфизмами) ни с развитием преэклампсии, ни с повторным невынашиванием беременности. Не было выявлено никакой значимой связи наследственной тромбофилии с ранними или поздними потерями во время беременности.

Одним из наиболее часто встречаемых полиморфизмов является F2 20210 G > A (замена гуанина на аденин в положении 20210 в гене II фактора – протромбина). Данная мутация приводит к увеличению синтеза протромбина и, соответственно, увеличению концентрации тромбина в крови.

Протромбин – белок плазмы крови, синтезируемый печенью и относящийся к альфа-2 глобулинам, имеет массу 67 800, относительно нестабильную структуру и распадается на мелкие соединения, одним из которых является тромбин, имеющий молекулярную массу 33 700. Нормальная концентрация протромбина в плазме составляет 15 мг/дл.

Было обнаружено, что носительство данной мутации повышает риск развития тромбоэмболических осложнений в несколько раз. На примере данного полиморфизма была обнаружена этническая специфичность, проявлявшаяся в более высокой частоте встречаемости в европейской популяции и низкой – в азиатской [29].

Мутация гена протромбина ассоциируется с повторным невынашиванием беременности во всех триместрах беременности. В то же время в исследовании, проведенном в Мэриленде, США (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development), не было установлено достоверной связи между носительством мутации гена протромбина и невынашиванием беременности. В исследовании приняли участие в общей сложности 157 (3,8 %) женщин с мутацией гена протромбина (156 гетерозиготных и одна гомозиготная). Частота встречаемости невынашивания беременности, преэклампсии, рождения детей с низкой массой тела и отслоек плаценты не имела существенных различий в группе с носительством мутации G20210A и без нее. Три эпизода тромбоэмбо-

лических осложнений произошло у женщин без носительства данной мутации [29]. Однако в другом исследовании не было выявлено статистически значимой связи между ассоциациями мутантных аллелей PAI-1, F2, F5, MTHFR и тромботическими осложнениями [30].

Существуют наследственные тромбофилии, обусловленные изменениями рецепторного аппарата тромбоцитов, например, мутации гена ITGB3. Данный рецептор носит также название гликопротеина-IIIa (platelet glycoprotein III – GPIIIa), или интегрин бета-3. При данной мутации в первую очередь происходят изменения в тромбоцитарных рецепторах фибриногена. К функциям данного белка относится обеспечение взаимосвязи между фибриногеном плазмы и тромбоцитами, что ведет за собой агрегацию последних и закрытие поврежденного участка эндотелия. Кроме того, он отвечает за рецепцию фибронектина и фактора VIII (Виллебранда).

GPIIIa PLA-1/PLA-2 (PLA-тромбоцитарный антиген/тромбоцит-специфический антиген) считаются аллоантигенами, вовлеченными в развитие плода и имеющими отношение к неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении. По имеющимся данным, нет опубликованных исследований, в которых установлена вероятная связь между PLA-2 GPIIIa и ранними выкидышами. Однако наличие данной связи принято считать вероятным, так как благоприятный исход беременности требует эффективного кровообращения в системе «мать – плацента – плод». Нарушения кровообращения в данной системе, вероятно, могут быть обусловлены изменениями гемостаза, связанными с высокой реактивностью тромбоцитов.

К возможным генотипам относятся мутации тимина (Т) на цитозин (С) – Т/Т, Т/С, С/С. В данных генотипах происходит замена тимина (Т) на цитозин (С) в положении 1565, соответственно, получается обозначение T1565C. Носительство данного полиморфного гена может быть ассоциировано с нарушениями коронарного кровотока, тромбоэмболиями, аутизмом, тромбоцитопенией новорожденных и др. [31–32]. Стоит отметить, что по сравнению с другими генами-кандидатами влияние данного полиморфизма на течение беременности представляется менее изученным (меньшее количество источников).

К числу генов-кандидатов, мутации которых могут приводить к осложненному течению беременности, относится ген фибриноген бета-полипептид (FGB). Экспрессия данного гена кодирует аминокислотную последовательность белка фибриногена. Это высокомолекулярный белок (молекулярная масса – 340 000) длиной 45 нм с нормальными значениями его в плазме 100–700 мг/дл. Синтез его происходит в печени. Из кровеносного русла в тканевой интерстиций данный белок практически не выходит ввиду относительно большой молекулярной массы. Однако при достаточном увеличении проницаемости сосудистой стенки и попадании фибриногена в интерстициальную жидкость свертывание ее происходит практически тем же путем, что и в крови/плазме. Полиморфизм гена FGB характеризуется заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 180790. Поэтому данный полиморфизм обозначается как FGB (455 > A, rs1800790). К вариантам генотипа в этом случае относятся G/G (нормальные значения фибриногена в крови), G/A (умеренное повышение) и A/A (значительное увеличение концентрации фибриногена) [33].

В своей работе С. Tiscóni и др. [34] установили, что носительство этой мутации может способствовать повторному невынашиванию беременности при гомозиготном носительстве (A/A). Однако не было выявлено статистически значимой разницы в частоте встречаемости данных аллелей в группах женщин с привычным невынашиванием беременности и здоровых женщин. Это наводит на мысль, что привычные выкидыши вероятнее будут встречаться при комбинации данного полиморфизма с другими полиморфизмами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что изучение тромбофилий и связанных с ними осложнений длится на протяжении нескольких десятков лет, нет единого мнения о связи носительства перечисленных мутаций с осложненным течением беременности. Распространенность полиморфизмов генов системы гемостаза варьируется в европейской и азиатской популяциях [29, 35–36]. Более того, для некоторых мутаций была обнаружена этническая специфичность [29], поэтому не всегда представляется возможным точно установить связь между носительством мутантного гена и возникновением тромбоэмболических осложнений у пациента. В проан-

ализированной литературе не встречались упоминания о наличии или отсутствии связи тромботических осложнений у носителей полиморфизмов с образом жизни, характером питания, трудовой деятельностью и т. д. [37]. Остается нерешенным вопрос, почему у одних носителей упомянутых полиморфизмов имеют место тромботические состояния, а у других – нет (независимо от того, гомо- или гетерозиготное носительство). При изучении влияния наследственных тромбофилий на течение и исходы беременности необходим комплексный подход с учетом сопутствующей патологии, акушерского анамнеза, образа жизни, характера деятельности, наличия/отсутствия взаимодействия нескольких полиморфизмов генов системы гемостаза. По-видимому, осложненное течение беременности будет встречаться чаще у женщин с сочетанием нескольких полиморфизмов.

Вероятность наличия этнической специфичности для полиморфизмов генов свертывающей системы крови имеет особый интерес в таком многонациональном государстве, как Российская Федерация. Представляется важным и актуальным дальнейшее изучение вопроса влияния носительства генов тромбофилии на течение и исходы беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are Associated with Disorders of Deep Placentation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011. No. 204 (3). P. 193–201. DOI 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
2. Bates S. Preventing Thrombophilias-Related Complications of Pregnancy: an Update // *Exert Rev Hematol*. 2013. No. 6 (3). P. 287–300.
3. Romero R., Kusanovic J. P., Chaiworapongsa T., Hassan S. S. Placental Bed Disorders in Preterm Labor, Preterm PROM, Spontaneous Abortion and Abruptio Placentae // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. June 2011. Vol. 25, Iss. 3. P. 313–327. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006.
4. Kosar A., Kasapoglu B., Kalyouncu S., Turan H., Balcik S., Emime I. et al. Treatment of Adverse Perinatal Outcome in Inherited Thrombophilias: a Clinical Study // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2011. No. 22. P. 14–18. DOI 10.1097/MBC.0b013e32834013f2.
5. Virchow R. L. K. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main, 1856.
6. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG : Practice Bulletin No. 138, 2013. Sep. No. 122 (3). P. 706–716.
7. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia // *Thromb Diath Haemorrh*. 1965. Vol. 13. P. 516–530.
8. Said J., Higgins J., Moses E., Walker S., Monagle P., Brennecke S. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes: a Case-Control Study in an Australian Population // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012. No. 91. P. 250–255. DOI 10.1111/j.1600-0412.2011.01293.x.
9. De Vries J., Pampus M. G., Hague W. M., Bezemer P. D., Joosten J. H. Low-molecular-Weight Heparin Added to Aspirin in the Prevention of Recurrent Early-

REFERENCES

1. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are Associated with Disorders of Deep Placentation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011. No. 204 (3). P. 193–201. DOI 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
2. Bates S. Preventing Thrombophilias-Related Complications of Pregnancy: an Update // *Exert Rev Hematol*. 2013. No. 6 (3). P. 287–300.
3. Romero R., Kusanovic J. P., Chaiworapongsa T., Hassan S. S. Placental Bed Disorders in Preterm Labor, Preterm PROM, Spontaneous Abortion and Abruptio Placentae // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. June 2011. Vol. 25, Iss. 3. P. 313–327. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006.
4. Kosar A., Kasapoglu B., Kalyouncu S., Turan H., Balcik S., Emime I. et al. Treatment of Adverse Perinatal Outcome in Inherited Thrombophilias: a Clinical Study // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2011. No. 22. P. 14–18. DOI 10.1097/MBC.0b013e32834013f2.
5. Virchow R. L. K. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main, 1856.
6. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG : Practice Bulletin No. 138, 2013. Sep. No. 122 (3). P. 706–716.
7. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia // *Thromb Diath Haemorrh*. 1965. Vol. 13. P. 516–530.
8. Said J., Higgins J., Moses E., Walker S., Monagle P., Brennecke S. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes: a Case-Control Study in an Australian Population // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012. No. 91. P. 250–255. DOI 10.1111/j.1600-0412.2011.01293.x.
9. De Vries J., Pampus M. G., Hague W. M., Bezemer P. D., Joosten J. H. Low-molecular-Weight Heparin Added to Aspirin in the Prevention of Recurrent Early-

- Onset Pre-Clampsia in Women with Inheritable Thrombophilia: the FRUIT-RCT // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. No. 10. P. 64–72.
10. Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008. No. 133. Suppl. 6. P. 844S–886S.
 11. Myers B., Pavord S. Heritable Thrombophilias: Implications for Pregnancy and Current Evidence for Treatment // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011. No. 13 (4). P. 225–230. DOI 10.1576/toag.13.4.225.27687.
 12. Dizon-Townson D. S., Meline L., Nelson L. M. et al. Fetal Carriers of the Factor V Leiden Mutation are Prone to Miscarriage and Placental Infarction // *Am J Obstet Gynecol*. 1997. No. 177 (2). P. 402–405.
 13. Unterscheider J., Kane S. C., Cutts B., Savoia H., Said J. M. (2017). The Role of Thrombophilia Testing in Women with Adverse Pregnancy Outcomes // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017. No. 19 (2). P. 163–172. DOI 10.1111/tog.12366.
 14. Branch D. W. The Truth About Inherited Thrombophilias and Pregnancy // *Obstet Gynecol*. 2010. No. 115 (1). P. 2–4. DOI 10.1097/AOG.0b013e3181c879ca.
 15. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах: обзор // *Общая реаниматология*. 2018. № 14 (6). С. 61–79. DOI 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79.
 16. Зайнулина М. С., Бикмуллина Д. Р., Корнюшина Е. А. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010. Т. 59, № 1. С. 18–30.
 17. Охтырская Т. А., Яворовская К. А., Файзуллина Н. М., Демур Н. М., Ежова Л. С. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17, № 4. С. 45–49.
 18. Coolman M., Timmermans S., de Groot C. J. Angiogenic and Fibrinolytic Factors in Blood During the First Half of Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes // *Obstet Gynecol*. 2012. No. 119 (6) P. 1190–1200.
 19. Li X., Liu Y., Zhang R. et al. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss // *Med Sci Monit*. 2015. No. 21. P. 1051–1056. DOI 10.12659/MSM.892898.
 20. Chen H., Nie S., Lu M. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Reprod Immunol*. 2015. No. 73 (4). P. 292–300. DOI 10.1111/aji.12321.
 21. Kim J. H. et al. Association of Methionine Synthase and Thymidylate Synthase Genetic Polymorphisms with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss // *Fertil Steril*. 2013. P. 1674–1680.
 22. Yang M., Gong T. Maternal Gene Polymorphisms Involved in Folate Metabolism and the Risk of Having a Down Syndrome Offspring: a Meta-Analysis // *Mutagenesis*. 2013. No. 6. P. 661–671.
 - Onset Pre-Clampsia in Women with Inheritable Thrombophilia: the FRUIT-RCT // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. No. 10. P. 64–72.
 10. Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008. No. 133. Suppl. 6. P. 844S–886S.
 11. Myers B., Pavord S. Heritable Thrombophilias: Implications for Pregnancy and Current Evidence for Treatment // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011. No. 13 (4). P. 225–230. DOI 10.1576/toag.13.4.225.27687.
 12. Dizon-Townson D. S., Meline L., Nelson L. M. et al. Fetal Carriers of the Factor V Leiden Mutation are Prone to Miscarriage and Placental Infarction // *Am J Obstet Gynecol*. 1997. No. 177 (2). P. 402–405.
 13. Unterscheider J., Kane S. C., Cutts B., Savoia H., Said J. M. (2017). The Role of Thrombophilia Testing in Women with Adverse Pregnancy Outcomes // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017. No. 19 (2). P. 163–172. DOI 10.1111/tog.12366.
 14. Branch D. W. The Truth About Inherited Thrombophilias and Pregnancy // *Obstet Gynecol*. 2010. No. 115 (1). P. 2–4. DOI 10.1097/AOG.0b013e3181c879ca.
 15. Kugaevskaya E. V., Gureeva T. A., Timoshenko O. S., Solovieva N. I. The Urokinase-Type Plasminogen Activator System is Normal and in Life-Threatening Processes (Review) // *General Resuscitation*. 2018. No. 14 (6). P. 61–79. DOI 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79. (In Russian).
 16. Zainulina M. S., Bikmullina D. R., Korniyushina E. A. Thrombophilia: Etiological Factor or Pathogenetic Aspect of the Complicated Course of Pregnancy // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010. No. LIX (1). P. 18–30. (In Russian).
 17. Okhtyrskaya T. A., Yavorovskaya K. A., Fayzullina N. M., Demura N. M., Yezhova L. S. The Role of PAI-1 in Repeated ART Failures // *Reproduction Problems*. 2011. No. 4 P. 45–49. (In Russian).
 18. Coolman M., Timmermans S., de Groot C. J. Angiogenic and Fibrinolytic Factors in Blood During the First Half of Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes // *Obstet Gynecol*. 2012. No. 119 (6) P. 1190–1200.
 19. Li X., Liu Y., Zhang R. et al. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss // *Med Sci Monit*. 2015. No. 21. P. 1051–1056. DOI 10.12659/MSM.892898.
 20. Chen H., Nie S., Lu M. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Reprod Immunol*. 2015. No. 73 (4). P. 292–300. DOI 10.1111/aji.12321.
 21. Kim J. H. et al. Association of Methionine Synthase and Thymidylate Synthase Genetic Polymorphisms with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss // *Fertil Steril*. 2013. P. 1674–1680.
 22. Yang M., Gong T. Maternal Gene Polymorphisms Involved in Folate Metabolism and the Risk of Having a Down Syndrome Offspring: a Meta-Analysis // *Mutagenesis*. 2013. No. 6. P. 661–671.

23. Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Пелогейна Е. И. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 3. С. 84–89.
24. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A., Akhondi M., Hadavi R., Shiraz E., Jeddi-Tehrani M. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy loss // J Reprod Infertil. 2012. No. 13. P. 89–94.
25. Farahmand K., Totonchi M., Hashemi M., Reyhani Sabet F., Kalantari H., Gourabi H., Mohseni M. A. Thrombophilic Genes Alterations as Risk Factor for Recurrent Pregnancy Loss // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. No. 29. P. 1269–1273.
26. Abu-Asab N. S., Ayesh S. K., Ateeq R. O., Nassar S. M., El-Sharif W. A. Association of Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Palestinian Women // Obstet Gynecol Int. 2011. 6 p. DOI 10.1155/2011/689684.
27. Yildiz G., Yavuzcan A., Yildiz P., Süer N., Tandoğan N. Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Turkish Women – a Real Phenomenon? // Ginekolo Pol. 2012. No. 83. P. 598–603.
28. Dissanayake V. H., Sirisena N. D., Weerasekera L. Y., Gammulla C. G., Seneviratne H. R., Jayasekara R. W. Candidate Gene Study of Genetic Thrombophilic Polymorphisms in Preeclampsia and Recurrent Pregnancy Loss in Sinhalese Women // J Obstet Gynaecol Res. 2012. No. 38. P. 1168–1176.
29. Iver R. M., Zhao Y., Spong C. Y., Sibai B., Wendel G. Jr. et al. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications // Obstet Gynecol. 2010. No. 115. P. 14–20.
30. Момот А. П., Лыдина И. В., Зоренко В. Ю., Борисова О. Г., Цыпкина Л. П., Тараненко И. А. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 58, № 2. С. 18–22.
31. Khatami M., Heidari M. M. Common rs5918 (PIA1/A2) Polymorphism in the ITGB3 Gene and Risk of Coronary Artery Disease // Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases. 2016. No. 1. P. 9–15. DOI 10.5114/amsad.2016.59587.
32. Napolioni V., Lombardi F. et al. Family-based Association Study of ITGB3 in Autism Spectrum Disorder and its Endophenotypes // European Journal of Human Genetics. No. 19 (3). P. 353–359. DOI 10.1038/ejhg.2010.180.
33. Lee S. H., Kim M. K., Park M. S., Choi S. M., Kim J. T., Kim B. C., Cho K. H. beta-Fibrinogen Gene-455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients // J Clin Neurol. 2008. No. 4 (1). P. 17–22. DOI 10.3988/jcn.2008.4.1.17.
34. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A Polymorphisms and Recurrent Miscarriage // Gynecol Obstet Invest. 2011. No. 71 (3). P. 198–201. DOI 10.1159/000317522.
35. Bogdanova N., Markoff A. Hereditary Thrombophilic Risk Factors for Recurrent Pregnancy Loss // Journal of Community Genetics. 2010. No. 1 (2). P. 47–53. DOI 10.1007/s12687-010-0011-3.
36. Dawood F. Inherited and Acquired Thrombophilia in Pregnancy // Thrombophilia. 2011. P. 100–120.
23. Bushtyрева I. O., Kuznetsova N. B., Pelogeina E. I. The role of Genetic Polymorphisms Associated with Impaired Folate Cycle and the Risk of Thrombophilia in the Genesis of Retrochorial Hematoma in the First Trimester of Pregnancy // Clinical Medicine. 2015. Vol. 7. No. 3 P. 84–88. (In Russian).
24. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A., Akhondi M., Hadavi R., Shiraz E., Jeddi-Tehrani M. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy loss // J Reprod Infertil. 2012. No. 13. P. 89–94.
25. Farahmand K., Totonchi M., Hashemi M., Reyhani Sabet F., Kalantari H., Gourabi H., Mohseni Meybodi A. 2016. Thrombophilic Genes Alterations as Risk Factor for Recurrent Pregnancy Loss // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. No. 29. P. 1269–1273.
26. Abu-Asab N. S., Ayesh S. K., Ateeq R. O., Nassar S. M., El-Sharif W. A. Association of Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Palestinian Women // Obstet Gynecol Int. 2011. 6 p. DOI 10.1155/2011/689684.
27. Yildiz G., Yavuzcan A., Yildiz P., Süer N., Tandoğan N. Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Turkish Women – a Real Phenomenon? // Ginekolo Pol. 2012. No. 83. P. 598–603.
28. Dissanayake V. H., Sirisena N. D., Weerasekera L. Y., Gammulla C. G., Seneviratne H. R., Jayasekara R. W. Candidate Gene Study of Genetic Thrombophilic Polymorphisms in Preeclampsia and Recurrent Pregnancy Loss in Sinhalese Women // J Obstet Gynaecol Res. 2012. No. 38. P. 1168–1176.
29. Iver R. M., Zhao Y., Spong C. Y., Sibai B., Wendel G. Jr. et al. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications // Obstet Gynecol. 2010. No. 115. P. 14–20.
30. Momot A. P., Lydina I. V., Zorenko V. Yu., Borisova O. G., Tsyvkina L. P., Taranenko I. A. Risk Factors for in Vitro Fertilization Failures with Hemostatic Disorders and their Correction // Hematology and Transfusiology. 2013. Vol. 58, No. 2. P. 18–22. (In Russian).
31. Khatami M., Heidari M. M. Common rs5918 (PIA1/A2) Polymorphism in the ITGB3 Gene and Risk of Coronary Artery Disease // Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases. 2016. No. 1. P. 9–15. DOI 10.5114/amsad.2016.59587.
32. Napolioni V., Lombardi F. et al. Family-based Association Study of ITGB3 in Autism Spectrum Disorder and its Endophenotypes // European Journal of Human Genetics. No. 19 (3). P. 353–359. DOI 10.1038/ejhg.2010.180.
33. Lee S. H., Kim M. K., Park M. S., Choi S. M., Kim J. T., Kim B. C., Cho K. H. beta-Fibrinogen Gene -455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients // J Clin Neurol. 2008. No. 4 (1). P. 17–22. DOI 10.3988/jcn.2008.4.1.17.
34. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A Polymorphisms and Recurrent Miscarriage // Gynecol Obstet Invest. 2011. No. 71 (3). P. 198–201. DOI 10.1159/000317522.
35. Bogdanova N., Markoff A. Hereditary Thrombophilic Risk Factors for Recurrent Pregnancy Loss // Journal of Community Genetics. 2010. No. 1 (2). P. 47–53. DOI 10.1007/s12687-010-0011-3.
36. Dawood F. Inherited and Acquired Thrombophilia in Pregnancy // Thrombophilia. 2011. P. 100–120.

37. Мазайшвили К. В., Дроzhzhин Е. В., Зорькин А. А., Мамедов Р. Э. Посттромботическая болезнь: годы идут, проблема остается // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 3. С. 13–18.

37. Mazayshvili C. V., Drozhzhin E. V., Zorkin A. A., Mamedov R. E. Post-Thrombotic Disease: as Years Pass, the Problem Stays // Vestnik SurGU. Medicina. 2017. No. 3. P. 13–18. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Исаев Тарлан Имран оглы – врач – анестезиолог-реаниматолог, аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: tarlasha777@mail.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa D. Belotserkovtseva – Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Tarlan I. Isaev – Anaesthesiologist-reanimatologist, Postgraduate, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: tarlasha777@mail.ru.

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Science (Medicine), Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University.