

20. Loud P.A., Katz D.S., Bruce D.A., Klippenstein D.L., Grossman Z.D. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology*. 2001; 219: 498—502.
21. Cham M.D., Yankelevitz D.F., Shaman D., Shah A.A., Sherman L., Levis A. et al. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. The Pulmonary Angiography — Indirect CT Venography Cooperative Group. *Radiology*. 2000; 216: 744—51.
22. Patel S., Kazerooni E.A. Helical CT for the Evaluation of Acute Pulmonary Embolism. *AJR*. 2005; 185: 135—49.
23. Abdelmoumene Y., Chevallier P., Bardkouth G., Portier F., Ganadli S.D., Doenz F. et al. Optimization of multidetector CT

- venography performed with elastic stockings on patients' lower extremities: a preliminary study of nonthrombosed veins. *AJR*. 2003; 180: 1093—4.
24. Quinlan D.J., Alikhan R., Gishen P., Sidhu P.S. Variations in lower limb venous anatomy: implications for US diagnosis of deep vein thrombosis. *Radiology*. 2003; 228: 443—8.
25. Patel S., Kazerooni E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003; 227: 455—60.
26. Paul J.F., Dambrin G., Gaussin C., Lancelin B., Angel C. Sixteen-slice computed tomography after acute myocardial infarction: from perfusion defect to the culprit lesion. *Circulation*. 2003; 108: 373—4.

Поступила 24.09.14  
Received 24.09.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015  
УДК 616-005.6-055.2-07:577.21.08

*Мункоева Д.М., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Баирова Т.А.*

## ГЕНОДИАГНОСТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

ФГБУ "Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека" СО РАМН, 664003, Иркутск, Россия

Для корреспонденции: Мункоева Дарья Матвеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинической генетики. E-mail: dmunkoeva@mail.ru  
Correspondence to: Dar'ya Munkoeva, MD, PhD. E-mail: dmunkoeva@mail.ru

♦ В настоящее время тромбофилические состояния нередко сопряжены с повышенным риском развития акушерских и гинекологических осложнений. Ряд авторов признают бесспорной значимость генетической предрасположенности к тромбообразованию в развитии осложненной беременности. Другие отрицают значимость генетических отклонений, аргументируя не всегда видимой связью между этими явлениями. По-видимому, необходим поиск группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез тромбофилии для более точной оценки роли генетического полиморфизма. Использование данных молекулярно-генетического тестирования для определения механизмов развития наследственной тромбофилии является залогом эффективной диагностики и лечения тромбофилических осложнений.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; гемостаз; тромбофилические осложнения; тромбофилии; осложнения беременности; потеря беременности; невынашивание беременности.

*Для цитирования:* Российский медицинский журнал. 2015; 21(1): 43—48.

*Munkoyeva D.M., Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Bairova T.A.*

### THE GENE DIAGNOSTIC OF THROMBOPHILIA CONDITIONS IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE

The research center of problems of family health and human reproduction of the Siberian branch of the Russian academy of medical sciences, 664003 Irkutsk, Russia

♦ Nowadays, the thrombophilia conditions quite often is contingent with high risk of development of obstetric and gynecological complications. A number of authors admit as incontestable the significance of genetic predisposition to thrombus formation in development of complications of pregnancy. The other authors negate the significance of genetic abnormalities reasoning the not always discernible relationship of these occurrences. Apparently, a search of group of genes with potentially maximum input into pathogenesis of thrombophilia is needed. The purpose is to evaluate more precisely the role of genetic polymorphism. The implementation of data of molecular genetic testing in determination of mechanisms of development of hereditary thrombophilia is the earnest of effective diagnostic and treatment of thrombophilia complications.

**Keywords:** gene polymorphism; hemostasis; thrombophilia complications; thrombophilia; complications of pregnancy; loss of pregnancy; non-carrying of pregnancy.

*Citation:* Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21(1): 43—48. (In Russ.)

**В** настоящее время тромбофилические состояния признаются интегральным этиопатологическим фактором широкого спектра осложнений как в общеклинической практике, так и в акушерстве и гинекологии. Взгляды на патогенез тромбофилических состояний претерпели значительные изменения, что связано с открытием новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Выделяют генетически детерминированные нарушения в коагуляционном, фибринолитическом, антикоагуляционном, тромбоцитарно-сосудистом звеньях гемостаза [1—8].

Беременность является своеобразным тестом или экзаменом наличия скрытой тромбофилии и способствует ее фенотипическому проявлению. У беременных активируется свертывающая система, снижается фибринолитическая активность крови. Это вызывает характерное для беременности повышение риска тромбозов вен. Распространенность тромбозов и тромбоэмболий составляет 3—12 случаев на 1000 беременных (примерно в

6 раз чаще, чем у небеременных). После родов распространенность тромбозов и тромбоэмболий повышается до 30 на 1000 родильниц [9].

Невынашивание беременности занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве и составляет 20—25% от числа всех беременностей [10, 11]. По некоторым данным в структуре причин потери плода на тромбофилию приходится до 74,1—75% [12—14].

Материнская смертность в России от тромбоэмболических осложнений колеблется в пределах 1,5—2,7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности составляет от 2,8 до 18,3% [15]. Тромбозы магистральных сосудов сопровождаются нарушением перфузии плаценты, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода. Тромбофилия может быть причиной развития тромбозов не только у матери, но и у плода и может привести к снижению его жизненно важных функций, а в дальнейшем и к гибели [16—18].

Таким образом, тромботические осложнения создают реальную угрозу жизни и здоровью матери и плода и способствуют росту материнской и перинатальной смертности.

### Система гемостаза и тромбофилические состояния

Система гемостаза реализуется взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами: сосудистой стенкой, тромбоцитами, а также плазменными ферментными системами — коагуляционной, фибринолитической, системой физиологических антикоагулянтов. Активность разных компонентов системы гемостаза может изменяться в широких пределах из-за генетических особенностей или экзогенных воздействий на организм. При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникают условия для патологических кровотечений или тромбозов [19].

Считается, что тромбозу предшествует и сопутствует тромбофилия — состояние, объединяющее все наследственные (генетически обусловленные, постоянные) и приобретенные (вторичные, симптоматические, действующие в определенный промежуток времени) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему проявлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов [20].

А.П. Момот и соавт. [21] считают, что тромбофилия — это наследуемый или приобретенный клинический фенотип, определяющий предрасположенность или восприимчивость к тромбозу в более молодом, чем в популяции, возрасте при ряде известных дефектов заболеваний гемостаза и патологических состояний. Тромбофилия — полиэтиологическое состояние, которое фенотипически проявилось тромбозом или синдромом потери плода по данным индивидуального анамнеза.

### Полиморфизмы генов системы гемостаза, определяющие склонность к тромбофилическим состояниям

Диагностика тромбофилических состояний состоит из трех этапов тестирования: коагулологического (функционального), иммунологического и молекулярного. Коагулологические и иммунологические исследования — это фенотипические тесты, с помощью которых исследуют активность факторов и уровень антигенов. Чувствительность и специфичность этих тестов зависит от различных состояний, таких как беременность, печеночная недостаточность, прием лекарственных препаратов, хирургическое вмешательство, стаз крови, чрезмерное стрессовое воздействие и другие факторы. При этом выявление ассоциативной связи молекулярно-генетического маркера с клинико-биохимическим фенотипом в рамках концепции ген—биохимический фенотип—клинический признак может свидетельствовать о наличии причинно-следственных связей между данным маркером и изучаемой патологией [22]. Молекулярно-генетическое исследование мутаций и полиморфизмов (явления одного порядка, суть которых составляет изменение структуры ДНК) — это определение генотипа. Методы, применяемые для идентификации аллельных вариантов (полиморфизмов генов), те же, что и используемые для поиска мутаций. Теоретически они самые точные, их чувствительность и специфичность не зависит от перечисленных выше факторов.

Практически для поиска генов предрасположенности к мультифакторным заболеваниям применяют различные методы, в том числе анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, ПЦР с использованием аллельспецифичных праймеров (ПЦР-АСП), ПЦР в реальном времени, секвенирование, пироследование, анализ с использованием микрочипов, масс-спектрометрия и другие методы [23—28].

Применение современных диагностических технологий на основе генетического тестирования позволяют определять этиологию и патогенез мультифакторных заболеваний. Диагностические центры в нашей стране и за рубежом включают исследования на наследственную тромбофилию в протокол обследования пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [28—31]. Сведения о распространенности и клинической значимости генетических полиморфизмов нередко противоречивы. Ряд авторов признают бесспорной значимость генетической предрасположенности к тромбообразованию в развитии осложнений беременности [11, 31—33]. При этом эксперты отмечают, что полигенный характер наследственной тромбофилии предполагает целесообразным проведение диагностики нескольких генетических дефектов одновременно. Наибольший риск тромботических осложнений имеют женщины с комбинированными вариантами тромбофилии [34—38]. Патогенетическая профилактика с применением низкомолекулярного гепарина, антиагрегантов, фолиевой кислоты, антиоксидантов начиная с фертильных ци-

клов и в течение беременности, по мнению авторов, позволяет в абсолютном большинстве случаев предотвратить развитие акушерских осложнений и улучшить эффективность современных репродуктивных технологий [11, 38—40].

В отдельных регионах проведен ряд исследований для оценки риска развития тромботических осложнений. Так, А.П. Момот и соавт. [41] проанализировали частоту аллельных полиморфизмов, обуславливающих тромбогенность, которая составила 83,4%. Преобладающим было носительство отдельных гетерозиготных вариантов полиморфных маркеров в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — 34,9% и ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-1) — 39,6%. Носительство нескольких протромбогенных аллелей обнаружены у 46,1% женщин, что в 10,2 раза выше, чем в контрольной группе. Комбинация двух мутаций выявлена у 36,5% обследованных (преимущественно MTHFR и PAI-1), трех — у 9,6% обследованных. При этом комбинации протромбина (FII), MTHFR и PAI-1 — 36,3% случаев, FII, Лейденской мутации V фактора (F5) и PAI-1 — также 36,3% наблюдений.

Авторы считают, что связь генетических факторов риска с тромбозом объективна и обоснованна, но ее необходимо оценивать при наличии у пациента не одного фактора риска, а их комбинации, в том числе сочетания врожденных (постоянных) и временных (преходящих) факторов риска.

По данным К.А. Акоповой [43] у 350 женщин беременность сочеталась с тромбофилическими состояниями различного генеза. Полиморфизм гена FII выявлен у 24,7% женщин, Лейденская мутация гена F5 — у 14,6%, ген  $\beta$ -фибриногена (FGB)-F1 (-455) — у 0,7%, гена MTHFR — в 36,7%, гена ингибитора активатора плазминогена — PAI-1 — в 10% случаев.

И.О. Маринкиным и Т.В. Белоусовой [44] установлены различные сочетания полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла как у матерей, так и у их новорожденных, способствовавших развитию тромбогенных осложнений в перинатальном периоде. Тромбогенные полиморфные варианты гена MTHFR(677C/T) определены у 45 (73,8%) матерей, при этом гетерозиготное состояние гена было выявлено у 34 (55,7%) женщин, гомозиготное — у 11 (18%). Наличие полиморфных вариантов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена — ITGB3(1565T/C) — установлено у 13 (21,3%) женщин и только в гетерозиготном состоянии. Полиморфные варианты гена PAI-1 (-675 4G/5G) выявлены у 56 (91,8%) матерей, в том числе в гомозиготном варианте 4G/5G — у 10 (16,4%). Изолированный "дефект" одного из исследуемых генов выявлен лишь у 14 (23%) женщин.

Сочетание двух мутаций обнаружено у 37 (60,7%) женщин, сочетание трех мутаций — у 10 (16,4%). Отсутствие мутаций среди 5 исследуемых генов системы гемостаза обнаружено только у 3 (4,7%) матерей.

Н.В. Путиловой и Н.В. Башмаковой [45] было показано, что у пациенток из группы с высоким риском развития перинатальных осложнений в 14,5% случаев диагностирована гипергомоцистенемия (MTHFR-C677); в 11,6% — мутация в гене  $\beta$ -фибриногена (FGB-455), в 9,3% — мутация в гене ингибитора активатора плазминогена — PAI-1, в 5,5% — полиморфизм гена FII (rs20210), в 4,6% — мутация в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3, в 1,2% — Лейденская мутация гена F5. Антифосфолипидный синдром при отсутствии генетических полиморфизмов диагностирован в 26,4% случаев. Сочетание антифосфолипидного синдрома с наследственными формами тромбофилии установлено в 27% случаев.

М.С. Зайнулина и соавт. [32] выявили высокую частоту мультигенной тромбофилии у беременных с невынашиванием — 74,1%. Наиболее часто выявлялись тромбофилические полиморфизмы, ответственные за нарушения в системе фибринолиза: в гене PAI-1 — 73,26%, в гене PLAT — 48,15% и в гене MTHFR — 59,41%.

Лейденская мутация гена F5 выявлена в 8,91% случаев. Полиморфизм A1/A2 в гене рецептора тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) определялся в 33,66% случаев. Наиболее редкой находкой при генетическом исследовании был полиморфизм в гене FII — 2,97%. Сочетание четырех неблагоприятных аллельных вариантов генов встречалось достоверно чаще у беременных с невынашиванием: в 13,86% случаев по сравнению с 3,45% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). В отличие от контрольной группы у женщин с невынашиванием выявлялись комбинации из пяти и шести полиморфизмов (4,95 и 0,9% соответственно). Сочетание Лейденской мутации гена F5 с четырьмя и пятью другими патологическими аллелями имелось только в группе с невынашиванием и выявлено в контрольной группе (частота составила соответственно 0,99 и 1,98%). Эти данные подчеркивают значимость мультигенной тромбофилии при воз-

никновении осложнений беременности. По мнению авторов, установленный высокий риск развития тромбогеморрагических и акушерских осложнений свидетельствует о необходимости проведения скрининга на наследственную тромбофилию.

В.Ф. Долгушиной и Н.К. Верейной [46] выявлены генетические тромбофилии в 102 (97%) случаях, из них комбинированные — в 85%. Наиболее часто встречались мутации в генах PAI-1 — 70,6%, MTHFR — 57,8, наиболее редко — Лейденская мутация гена F5 — 7,8%. Генетические полиморфизмы тромбофилии при исследовании шести генов обнаружены в 97% случаев, при этом в 85% случаев в комбинированной форме. Выявление более чем у трети пациентов сочетаний приобретенных факторов риска, хронических экстрагенитальных заболеваний, по мнению авторов, обуславливает необходимость индивидуального прогнозирования и разработки единого междисциплинарного подхода к антикоагулянтной и антитромботической профилактике в данной группе.

По результатам исследования С.С. Мондоевой [47] установлено, что при разных формах тромбофилии частота и структура репродуктивных потерь неодинаковы: при антифосфолипидном синдроме (АФС) преобладали ранние самопроизвольные выкидыши до 12 нед (68,7% случаев); при нарушениях в системе физиологических антикоагулянтов — ранние самопроизвольные выкидыши (56,4%) и поздние самопроизвольные выкидыши (23,1%); при ГГЦ — неразвивающаяся беременность (53,9%), при генетической тромбофилии с наличием полиморфизма генов свертывания крови — ранние потери беременностей до 12 нед (100% случаев). В структуре тромбофилий преобладали: первичный АФС (34,7% случаев), полиморфизмы генов свертывания крови (24,0%), ГГЦ (23,3%), нарушения в системе физиологических антикоагулянтов (17,3%) и преимущественно комбинация этих нарушений (86,7%).

Скрининг на предмет генетических и приобретенных форм тромбофилии у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в личном и семейном анамнезе является оправданным, считает С.В. Акиншина [34]. Тромбофилические состояния этим автором выявлены у большинства обследованных пациенток, в том числе у 94,1% женщин с перенесенными венозными тромбозами и у 88,2% женщин с артериальными тромбозами в анамнезе. Наиболее неблагоприятными формами тромбофилии представляются мультигенные формы, обусловленные ген-генными взаимодействиями, и сочетанные формы, при которых в условиях беременности реализуется протромботический фенотип. По результатам этого исследования С.В. Акиншина заключает: скрининг должен включать определение феномена волчаночного антикоагулянта, уровней антифосфолипидных антител и всех их кофакторов, гомоцистеина, генетических форм тромбофилии, в том числе мутаций F5, FII, MTHFR, полиморфных генов, контролирующих фибринолиз, а также полиморфизмов генов тромботических рецепторов и генов, контролирующих ренин—ангиотензин—альдостероновую систему, в особенности у пациенток с артериальными тромбозами. По мнению автора, это обеспечивает дифференцированный подход к проведению вторичной профилактики тромбозов и позволяет определить тактику ведения последующей беременности.

Raheleh Torabi и соавт. [37] исследовали 11 генетических маркеров тромбофилии: Лейденскую мутацию, полиморфизмы (4070 A/G) и (5279 A/G) в гене F5, фактора-FXIII (103 G/T), фактора-FXIII (614 A/T), фактора-FXIII (1694 C/T), PAI-1 (-675 4G/5G), ITGB3 (1565 T/C),  $\beta$ -фибриногена (FGB) (-455/A), MTHFR (677C/T), MTHFR (1298A/C) у 100 женщин с невынашиванием беременности. Авторами установлена прямая связь между невынашиванием беременности с шестью из 11 изученных полиморфизмов: фактора Leiden FV (1691C/A), фактора FV (5279A/G), фактора FXIII (614A/T),  $\beta$ -фибриногена FGB-FI (-455G/A), ITGB3 (1565T/C) и MTHFR (1298A/C). Уникальность работы, по мнению авторов, в том, что они применили несколько моделей регрессионного анализа одновременно по отношению к 11 полиморфизмам для оценки риска тромбофилических осложнений при невынашивании беременности. Авторы считают, что у женщин с невынашиванием беременности необходимо проводить молекулярно-генетический скрининг тромбофилии, используя шесть из 11 полиморфизмов генов системы гемостаза.

Однако далеко не во всех работах получены статистически значимые результаты исследований. Ряд авторов отрицают значимость генетических отклонений, аргументируя это не всегда видимой связью между этими явлениями. Возможно, это связано, с одной стороны, с различиями в общепопуляционной частоте тромбофилических полиморфизмов в разных географических регионах, с другой — с взаимовлиянием в конкретной клинической ситуации других врожденных и приобретенных факторов риска тромбозов и патологических состояний, а также разным

объемом молекулярно-генетического исследования [цит. по 47].

Так, С. Coulam и соавт. [48] провели молекулярно-генетическое тестирование 150 женщин с невынашиванием беременности по 10 полиморфизмам: фактора Leiden-FV (1691G/A), фактора FV (1299H/R), фактора FV (1702 Y/C0), FII (2210G/A), фактора FXIII (V34L), FGB (-455G/A), PAI-1 (-675 4G/5G), HPA1 a/b (L33P), MTHFR (677 C/T), MTHFR (1298 A/C). Ни один из рассмотренных генетических вариантов изолированно не был ассоциирован с невынашиванием беременности. У 68% женщин с невынашиванием беременности наблюдалась комбинация из трех генетических полиморфизмов среди 10 изученных, в контрольной группе комбинация из трех генов встречалась у 21% женщин (RR = 0,4073;  $p < 0,001$ ). В исследованиях, проведенных в Иране [48], у пациенток с неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе не обнаружено существенных различий FV Leiden, FII протромбина и MTHFR в основной группе по сравнению с контрольной. Полученные результаты позволили авторам предположить, что тромбофилия не имеет значительного влияния на неудачи ЭКО. Лейденская мутация гена F5 была обнаружена у 5,9% (2 из 34) женщин в основной группе по сравнению с 2,8% (1 из 36) женщин в контрольной группе ( $p = 0,6$ ). Полиморфизм гена MTHFR был обнаружен в 35,3% (12 случаев) по сравнению с 50% (18 случаев) в контроле (35,3% против 50%;  $p = 0,23$ ). Полиморфизм гена протромбина-F2 был обнаружен только в контрольной группе — 5,6% мутаций ( $p = 0,49$ ).

Несмотря на признание роли генетических маркеров в реализации тромбогенного риска при осложнениях беременности пропорционально количеству сопутствующих факторов [49], по-прежнему существует множество вопросов относительно их участия в патогенезе различных клинических проявлений тромбофилии и целесообразности диагностики этих мутаций в практических целях.

Часть экспертов придерживается идеи обследования на наследственную тромбофилию только выборочно, отдельных групп пациенток, и только по двум генетическим позициям: мутации FV Leiden и FII протромбина с дополнительным включением трех функциональных исследований — антипротромбина III, протеина С и протеина S [51]. В практических клинических рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии (ACCP), опубликованных в июне 2008 г. [52], тромбофилию определяют как наличие одного или более следующих признаков: дефицит антипротромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, резистентность к активированному протеину С, Лейденская мутация гена F5, мутация FII (G20210A), гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолabile варианта MTHFR, антифосфолипидных антител (ВА или антикардиолипидные антитела), повышенные активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z.

Так, и в работах Gillian Norrie и соавт. [53], и M. Rodger и соавт. [54] признается спорная ассоциация наследственной тромбофилии и осложнений беременности. По мнению авторов, патогенная роль наследственной тромбофилии не настолько явная, а количество проведенных исследований недостаточное, критерии включения в рандомизированные исследования разнородные, соответственно нет необходимости в тестировании на наследственную тромбофилию при невынашивании беременности и в проведении антитромботической терапии. Это контрастирует с данными о приобретенной тромбофилии — АФС; более твердо установлена причинная связь с невынашиванием беременности. Мнения экспертов расходятся, а исследования продолжают [28, 55].

Необходимо отметить, что сложившаяся ситуация во многом объясняется многофакторной природой тромбофилии и сложным характером взаимодействия генетических и экзогенных факторов риска, лежащих в основе патологических сдвигов в системе гемостаза или провоцирующих их развитие. Более низкая частота фонового полиморфизма может ограничивать достаточность объема выборки для выявления значимой ассоциации. Частота встречаемости различных вариантов полиморфизма меняется от одной популяции к другой, отражая древнюю адаптацию к специфическим условиям среды [35].

Молекулярно-генетическое тестирование — генодиагностика позволяет определять значимые факторы, оказывающие влияние на развитие патологического процесса, выявлять патологию на стадии предболезни, проводить поиск патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения и тем самым снижать риск тромботических осложнений. Понимание врачом возможностей использования данных генетического анализа для выяснения механизмов развития наследственной тромбофилии является залогом эффективной диагностики и лечения тром-

бофиллических осложнений. По-видимому, необходим поиск группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез тромбофилии для более точной оценки роли генетического полиморфизма и использование системного подхода, заключающегося в выборе и анализе генов, продукты которых находятся в биохимически последовательно связанных реакциях.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бернд Пётч, Катарина Мадленер, Елена Сушко. Гемостазиология. *Рациональная диагностика и терапия*. Киев: Здоровье; 2006.
- Баранов В.С. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины*. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009.
- Беспалова О.Н. *Генетические факторы риска невынашивания беременности*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
- Данилов И.П., Змачинский В.А., Цвирко Д.Г., Дашкевич Э.В. Генетические аспекты тромбофилии. *Медицинские новости*. 2010; 9: 18—20.
- Андреева Н.В. Молекулярно-генетический анализ маркеров наследственной тромбофилии при гестозе. В кн.: *Материалы 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова*. Томск; 2011.
- Вавилова Т.В., Сироткина О.В. Генетический анализ на тромбофилию в клинической практике. *Лаборатория*. 2012; 4: 8—10.
- Miranda-Vilela A.L. Role of polymorphisms in Factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) genes as risk factor for thrombophilias. *Mini Rev. Med. Chem.* 2012; 12 (10): 997—1006.
- Петриков А.С., Шойхен Я.Н., Белых В.И., Котовщикова Е.Ф., Перегудова И.Г., Костюченко Г.И. Роль генетических полиморфизмов в возникновении венозных тромбозоболоческих осложнений. *Медицина и образование в Сибири*. 2012; 4: 27.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 60: 22—9.
- Колесникова Л.И. *Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложненной беременности*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Актуальные проблемы невынашивания беременности*. Руководство для врачей. М.; 2009.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Акиншина С.В. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. 2008; 1: 11—8.
- Самойлова А.В. Лабораторная диагностика тромбофилий у женщин с синдромом потери плода. *Проблемы репродукции*. 2008; 4: 78—84.
- Зайнулина М.С., Бикмуллина Д.Р., Корнюшина Е.А. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59 (1): 18—30.
- Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. 2008; 1: 42—8.
- Пюрбеева Е.Н. *Клинико-патогенетическая значимость врожденной тромбофилии в развитии задержки внутриутробного развития плода*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
- Стрижаков А.Н. Клиническое значение приобретенных и наследственных форм тромбофилий в патогенезе синдрома задержки роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 2: 16—21.
- Коркоташвили Е. Влияние патологии системы гемостаза на репродуктивные потери у женщин с тромбозами. *Врач*. 2010; 9: 57—61.
- Сутурина Л.В. *Мониторинг нарушений репродуктивного здоровья и программа сохранения репродуктивного потенциала в современных экологических условиях Восточной Сибири*. 2007.
- Долгов В.В., Свирин П.В. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза*. Тверь: Триада-Х; 2005.
- Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2008.
- Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. *Современные методы распознавания состояния тромбофилической готовности*. Барнаул: Изд-во Алтайск. ун-та. 2011.
- Гайцхоки В.С. Взаимоотношение генотип—фенотип как проблема молекулярной генетики наследственных болезней человека. *Соросовский образовательный журнал*. 1998; 8: 36—41.
- Вашукова Е.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Зайнулина М.С., Наседкина Т.В., Баранов В.С. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 5: 48—53.
- Ильина Е.Н., Говорун В.М. Масс-спектрометрия нуклеиновых кислот в молекулярной медицине. *Биоорганическая химия*. 2009; 35 (2): 149—64.
- Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Методы анализа генетического полиморфизма. В кн.: Баранов В.С., ред. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины*. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009.
- Миронов К., Дунаева Е., Дрибноходова О., Шипулин Г. Детекция генетических полиморфизмов с помощью систем генетического анализа на основе пиросеквенирования. *Современные медицинские технологии*. 2011; 6: 39—42.
- Новиков П.В. ДНК-тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни. *Русский медицинский журнал*. 2011; 12: 140—3.
- Баранов В.С. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины*. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009.
- Баранов В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и генетический паспорт. *Экологическая генетика*. 2011; 9: 3—14.
- Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 301—4.
- Зайнулина М.С., Арутюнян А.В., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В. Современные подходы к диагностике медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59 (4).
- Рапильбекова Г.К., Мамедалиева Н.М., Исраилова М.З. Состояние системы гемостаза у пациенток с синдромом потери плода при тромбофилии в динамике беременности. *Акушерство и гинекология*. 2008; 1: 19—23.
- Акиншина С.В. *Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременности, родов и послеродового периода у пациенток с тромбофилическими осложнениями в анамнезе*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
- Wilkins-Haug L. Inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: What the evidence shows. *OBG Management*. 2003; 15 (4).
- Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2010; 3: 3—9.
- Raheleh Torabi, Saeed Zarei, Hojjat Zeraati, Amir Hassan, Mohammad Mehdi Akhondi. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased risk of recurrent pregnancy loss. *Reprod. Infertil.* 2012; 13 (2): 51.
- Кузнецов Н.Н., Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Ворошилина Е.С., Марчук Ю.В. Молекулярно-генетическая диагностика тромбофилических состояний — генетические основы материнской, плодовой и неонатальной патологии. *Электронный научный журнал. Система интеграции в здравоохранении*. 2012; 3 (17): 40—51. [www.sys-int.ru](http://www.sys-int.ru) (14 марта 2013).
- Montavon C., Hoesli I., Holzgreve W., Tsakiris D.A. Thrombophilia and anticoagulation in pregnancy: indications, risks and management. *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2008; 21 (10): 685—96.
- Momot A., Lydina I., Tsyvkina L., Borisova O., Serdyuk G. The means of progress in improving the results of in vitro fertilization based on the identification correction of the pathology of hemostasis. In: Darwish M.M., eds. *Enhancing success of assisted reproduction*. Publisher: InTech; 2012.
- Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А., Цывкина Л.П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом. *Проблемы репродукции*. 2012; 6: 47—55.
- Момот А.П. *Перспективные направления в диагностике и лечении критических нарушений гемостаза*. Доклад на заседании Президиума СО РАМН. Новосибирск; 2010.
- Акопова К.А. *Совершенствование диагностики осложнений гестации при тромбофилиях различного генеза*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
- Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А. Перинатальные аспекты тромбофилических состояний у беременных. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010; 5: 61—3.
- Путилова Н.В., Башмакова Н.В. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2012; 6: 15—20.
- Долгушина В.Ф., Верейна Н.К. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2011; 3: 27—31.

47. Мондоева С.С. *Особенности патогенетической профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
48. Coulam C.B., Jeyendran R.S., Fishel L.A., Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Reprod. Immunol.* 2006; 55 (5): 360—8.
49. Момот А.П., Строзенко Л.А., Цыпкина Л.П., Ройтман Е.В. и др. *Первичная тромбопрофилактика у детей Алтайского края на основе выделения и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска*: Методические рекомендации. Барнаул: АГМУ; 2013.
50. Kobra Hamdi, Maryam Vaezi, Behrooz Dagigazar, Mahzad Mehrzad Sadagiani, Laya Farzadi, Maryam Pashaei-Asl. Association between thrombophilia and repeated assisted reproductive technology failures. *Adv. Pharm. Bull.* 2012; 2 (2): 233—7.
51. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2008; 133: 381—453.
52. Machin S. Pros and cons of thrombophilia testing. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 412—3.
53. Bates S.M., Greer I., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* 8<sup>th</sup> ed. Chest. 2008; 133: 844—86.
54. Norrie G., Farquharson R.G., Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br. J. Haematol.* 2009; 144 (2): 241—4.
55. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P., Pelle G., Lindqvist P.G. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLOS Med.* 2010; 7 (6): e1000292.
56. Makatsariya A.D. New view on the reasons and structure of maternal mortality. *ROAG.* 2008; 1: 42—8. (in Russian)
57. Pyurbeeva E.N. *The clinico-pathogenetic importance of a congenital trombophilia in development of a delay of pre-natal development of the fetus*. Avtoref. dis. ... medical sciences. M.; 2008. (in Russian)
58. Strizhakov A.N. Clinical value of the acquired and hereditary forms of trombophilia in парогенезе a syndrome of a growth inhibition of the fetus. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2009; 2: 16—21. (in Russian)
59. Korkotashvili E. Influence of pathology of system of a hemostasis on reproductive losses at women with thromboses. *Doctor.* 2010; 9: 57—61. (in Russian)
60. Suturina L.V. *Monitoring of violations of reproductive health and the program of preservation of reproductive potential in modern ecological conditions of Eastern Siberia.* 2007. (in Russian)
61. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratory diagnostics of violations of a hemostasis.* Tver: Triada-X; 2005. (in Russian)
62. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostics and controlled therapy of violations of a hemostasis.* 3rd ed. M.: N'yudiamed; 2008. (in Russian)
63. Momot A.P., Tsyvkinina L.P., Taranenko I.A. *Modern methods of recognition of a condition of trombotichesky readiness*: Barnaul: Izd-vo Altaisk. un-ta; 2011. (in Russian)
64. Gaytskhoki V.S. Relationship genotype phenotype as problem of molecular genetics of hereditary diseases of the person. *Sorosovskiy educational magazine.* 1998; 8: 36—41. (in Russian)
65. Vashukova E.S., Glotov A.S., Ivashchenko T.E., Zaynulina M.S., Nasedkina T.V., Baranov V.S. Modern approaches to diagnostics of hereditary forms of a thrombophilia. *Russian pediatric magazine.* 2008; 5: 48—53. (in Russian)
66. Il'ina E.N., Govorun V.M. Mass spectrometry of nucleic acids in molecular medicine. *Bioorganic chemistry.* 2009; 35 (2): 149—64. (in Russian)
67. Glotov A.S., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Clinical value of the acquired and hereditary forms of thrombophilia in парогенезе a syndrome of a growth inhibition of a fruit. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2009; 2: 16—21. (in Russian)
68. Mironov K., Dunaeva E., Dribnokhodova O., Shipulin G. Detection of genetic polymorphisms by means of systems of the genetic analysis on the basis of a pirosekvenirovaniye. *Modern medical technologies.* 2011; 6: 39—42. (in Russian)
69. Novikov P.V. DNA testing: monogenic and multifactorial diseases. *Russian medical magazine.* 2011; 12: 140—3. (in Russian)
70. Baranov V.S. *The genetic passport — a basis of individual and predictive medicine.* SPb.: N-L publishing house; 2009. (in Russian)
71. Baranov V.S. Polymorphism of genes, ecogenetic diseases and genetic passport. *Ecological genetics.* 2011; 9: 3—14. (in Russian)
72. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 301—4.
73. Zaynulina M.S., Arutyunyan A.V., Korniyushina E.A., Pustygina A.V. Modern approaches to diagnostics of medicamentous therapy and prevention of obstetric complications at women with a thrombophilia. *J. obstetrics and female diseases.* 2010; 59 (4). (in Russian)
74. Rapol'bekova G.K., Mamedaliev N.M., Israilova M.Z. Condition of system of a hemostasis at patients with a syndrome of loss of a fruit at a trombofiliiya in dynamics of pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2008; 1: 19—23. (in Russian)
75. Akin'shina S.V. *Clinical value of identification of the genetic and acquired trombofiliiya when conducting pregnancy, childbirth and the postnatal period at patients with trombotichesky complications in the anamnesis.* Avtoref. dis. ... Drs. medical sciences. M.; 2011. (in Russian)
76. Wilkins-Haug L. Inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: What the evidence shows. *OBG Management.* 2003; 15 (4).
77. Aylamazyan E.K., Zaynulina M.S. Hereditary thrombophilia: the differentiated approach to an assessment of risk of obstetric complications. *Obstetrics and gynecology.* 2010; 3: 3—9. (in Russian)
78. Raheleh Torabi, Saeed Zarei, Hojjat Zeraati, Amir Hassan, Mohammad Mehdi Akhondi. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased risk of recurrent pregnancy loss. *Reprod. Infertil.* 2012; 13 (2): 51.
79. Kuznetsov N.N., Plaksina A.N., Kovtun O.P., Voroshilina E.S., Marchuk Yu.V. Molecular and genetic diagnostics of thrombophilic conditions — genetic bases of maternal, fruit and neonatal pathology. *The electronic scientific Integration System magazine in health care.* 2012; 3 (17): 40—51. www.sys-int.ru (14 mapra 2013).
80. Montavon C., Hoesli I., Holzgreve W., Tsakiris D.A. Thrombophilia and anticoagulation in pregnancy: indications, risks and management. *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2008; 21 (10): 685—96.

#### REFERENCES

1. Bernd Petch, Katarina Madlener, Elena Sushko. *Gemostaziologiya. Rational diagnostics and therapy.* Kiev: Zdorovie; 2006. (in Russian)
2. Baranov V.S. *The genetic passport — a basis of individual and predictive medicine.* SPb.: N-L publishing house; 2009. (in Russian)
3. Bepalova O.N. *Genetic risk factors of a nevnashivaniye of pregnancy*: Avtoref. dis. ... Drs. medical sciences. M.; 2009. (in Russian)
4. Danilov I.P., Zmachinskiy V.A., Tsvirko D.G., Dashkevich E.V. Genetic aspects of a trombophilia. *Medical news.* 2010; 9: 18—20. (in Russian)
5. Andreeva N.V. The molecular and genetic analysis of markers of a hereditary trombofiliiya at gestosis. *Materials of the 70th Anniversary total scientific student's conference of Pirogov.* Tomsk; 2011. (in Russian)
6. Vavilova T.V., Sirotkina O.V. The genetic analysis on a trombophilia in clinical practice. *Laboratory.* 2012; 4: 8—10. (in Russian)
7. Miranda-Vilela A.L. Role of polymorphisms in Factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine β-synthase (CBS) genes as risk factor for thrombophilias. *Mini Rev. Med. Chem.* 2012; 12 (10): 997—1006.
8. Petrikov A.S., Shoykhen Ya.N., Belykh V.I., Kotovshchikova E.F., Peregudova I.G., Kostyuchenko G.I. Role of genetic polymorphisms in emergence of venous tromboembolicheskyy complications. *Medicine and education in Siberia.* 2012; 4: 11—9. (in Russian)
9. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V. Trombophilia as the major link парогенеза pregnancy complications. *Pract. medical.* 2012; 60: 22—9. (in Russian)
10. Kolesnikova L.I. *Role of processes of perekisny oxidation of lipids in парогенезе pregnancy complications.* Avtoref. dis. ... Drs. medical sciences. M.; 1993. (in Russian)
11. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Actual problems of a nevnashivaniye of pregnancy. The management for doctors.* 2009. (in Russian)
12. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baymuradova S. M., Akin'shina S.V. Trombophilia in obstetric and gynecologic practice. *ROAG.* 2008; 1: 11—8. (in Russian)
13. Samoylova A.V. Laboratory diagnostics of trombophilia at women with a syndrome of loss of the fetus. *Reproduction problems.* 2008; 4: 78—84. (in Russian)
14. Zaynulina M.S., Bikhmullina D.R., Korniyushina E.A. Trombophilia: an etiological factor or pathogenetic aspect of the complicated course of pregnancy. *Obstetrics and female diseases.* 2010; 59 (1): 18—30. (in Russian)

40. Momot A., Lydina I., Tsyvkina L., Borisova O., Serdyuk G. The means of progress in improving the results of *in vitro* fertilization based on the identification correction of the pathology of hemostasis. In: Darwish M.M., eds. *Enhancing success of assisted reproduction*. Publisher: InTech; 2012.
41. Momot A.P., Lydina I.V., Borisov O.G., Elykomov V.A., Tsyvkina L.P. Extracorporal fertilization and management of a hemostasis. *Reproduction problems*. 2012; 6: 47—55. (in Russian)
42. Momot A.P. *The perspective directions in diagnostics and treatment of critical violations of a haemo basin*. The report at Presidium meeting of Russian academy of medical sciences. Novosibirsk; 2010. (in Russian)
43. Akopova K.A. *Improvement of diagnostics of complications of a gestation at thrombophilia of various genesis*. Avtoref. dis. ... medical sciences. M.; 2010. (in Russian)
44. Marinkin I.O., Belousova T.V., Plyushkin V.A. Perinatal aspects of thrombophilic conditions at pregnant women. *Siberian medical review*. 2010; 5: 61—3. (in Russian)
45. Putilova N.V., Bashmakova N.V. The modern principles of maintaining patients with a thrombophilia from positions of evidential medicine. *Obstetrics and gynecology*. 2012; 6: 15—20. (in Russian)
46. Dolgushina V.F., Vereina N.K. The genetic and acquired risk factors of thromboses at women with obstetric pathology in the anamnesis. *Obstetrics and gynecology*. 2011; 3: 27—31. (in Russian)
47. Mondoeva S.S. *Features of pathogenetic prevention of a syndrome of loss of a fruit at pregnant women with thrombophilia*. Avtoref. dis. ... medical sciences. M.; 2010. (in Russian)
48. Coulam C.B., Jeyendran R.S., Fishel L.A., Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Reprod. Immunol.* 2006; 55 (5): 360—8.
49. Momot A.P., Strozensko L.A., Tsyvkina L.P., Roytman E.V. *Primary blood clot prevention in children of the Altai territory on the basis of allocation and modification of constant and temporary factors of thrombogenic risk: Methodical recommendations*. Barnaul; 2013. (in Russian)
50. Kobra Hamdi, Maryam Vaezi, Behrooz Dagigazar, Mahzad Mehrzad Sadagiani, Laya Farzadi, Maryam Pashaei-Asl. Association between thrombophilia and repeated assisted reproductive technology failures. *Adv. Pharm. Bull.* 2012; 2 (2): 233—7.
51. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2008; 133: 381—453.
52. Machin S. Pros and cons of thrombophilia testing. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 412—3.
53. Bates S.M., Greer I., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. 8<sup>th</sup> ed. Chest. 2008; 133: 844—86.
54. Norrie G., Farquharson R.G., Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br. J. Haematol.* 2009; 144 (2): 241—4.
55. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P., Pelle G., Lindqvist P.G. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLOS Med.* 2010; 7 (6): e1000292.

Поступила после доработки 19.06.13  
Received 19.06.13

