

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Роль генетических исследований при отягощенном акушерском анамнезе: клиническое наблюдение

Ю.Э. Доброхотова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для контактов: Юлия Эдуардовна Доброхотова, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Резюме

Специалисты первичного медико-санитарного звена играют одну из определяющих ролей в формировании лечебно-диагностической стратегии с привлечением коллег смежных специальностей, в том числе сферы медико-генетического консультирования. На современном этапе дополнительные обследования позволяют реализовать комплексный подход к пациенту. Генетические исследования позволяют существенно улучшить качество диагностики и должны более активно применяться в первичном звене медицинской помощи. Это подтверждает клиническое наблюдение с применением расширенной диагностической тактики у пациентки с неспецифическими жалобами и отягощенным акушерским анамнезом.

Ключевые слова: генетические исследования, невынашивание беременности, тромбофилия, кариотипирование, моногенные заболевания

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э. Роль генетических исследований при отягощенном акушерском анамнезе: клиническое наблюдение. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(4):501–506. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.349>.

A role of genetic studies in aggravated obstetric history: a clinical observation

Julia E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: Julia E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Abstract

Primary health care specialists play one of the defining roles in shaping treatment and diagnostic strategy by attracting colleagues from related specialties, including those dealing with medical genetic counseling. At the current stage, additional examinations allow to implement a patient-oriented integrated approach. Genetic studies can substantially improve quality of diagnostics and should be more actively used in primary care. This confirms the clinical observation using extended diagnostic tactics in the patient with non-specific complaints and a burdened obstetric history.

Keywords: genetic studies, miscarriage, thrombophilia, karyotyping, monogenic diseases

For citation: Dobrokhotova J.E. A role of genetic studies in aggravated obstetric history: a clinical observation. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(4):501–506. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.349>.

Введение / Introduction

На современном уровне развития медицинской науки и практики генетические исследования являются практическим инструментом персонализированного подхода к пациенту и обладают огромным потенци-

алом. Так, для большинства моногенных заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному механизму, определены и охарактеризованы основные мутации. Выявление данных мутаций у будущих родителей позволяет установить статус носительства и предложить варианты репродукции для обеспече-

ния здорового потомства. Также продолжается изучение полиморфизма генов, влияющих на течение и исходы беременности, в первую очередь предрасположенности к тромбозам. Например, наследственные тромбофилии являются одной из частых причин невынашивания беременности. Например, мутация гена протромбина F2(20210)A встречается у 1–6 % лиц в общей популяции [1]. Выявить тромбофилию до первого тромботического эпизода крайне сложно, так как её клинические проявления, как правило, минимальны и неспецифичны [2]. Кумулятивная пожизненная вероятность возникновения тромбоза (пенетрантность) среди носителей наиболее часто встречающихся наследственных тромбофилий составляет лишь около 10 % [3]. Выявление носительства наследственных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов крайне затруднено. Поэтому на сегодняшний день достаточно остро стоит вопрос необходимости расширения рутинного обследования пациенток без тромбозов, отягощенного акушерского анамнеза или с одним невынашиванием беременности. Такие женщины далеко не всегда попадают в поле зрения акушеров-гинекологов и тем более генетиков. Более высокие шансы встретиться с такой пациенткой имеет терапевт или врач общей практики, к которым женщина может обратиться по поводу смежной нозологии. Акцентируя внимание на определённых особенностях анамнеза, соматического и клинико-лабораторного статуса, врач первичного звена может рекомендовать дополнительное обследование не только женщине, но и её партнёру, что в итоге приведёт к постановке верного диагноза и назначению правильного лечения. Возможности современных лабораторий, таких как лаборатория «Гемотест», позволяют не только уточнять важнейшие клинико-лабораторные параметры, но и с высокой скоростью и точностью выявлять наличие генетической предрасположенности к тромбофилиям, определять риск рождения детей с моногенными заболеваниями и многое другое. Это подтверждает приведенное ниже наблюдение из реальной клинической практики.

Клинический случай / Clinical case

Пациентка А., 29 лет. Обратилась к терапевту первичного звена с жалобами на общую слабость, утомляемость, эпизоды головокружения по типу несистемного, бледность кожи. Направлена гинекологом на консультацию, планирует беременность через несколько месяцев. Вредные привычки, приём оральных контрацептивов отрицает. Вегетарианка. Соматический и гинекологический анамнез не отягощены, менструации с 12 лет, регулярные, через 28 дней, по 5 дней. Акушерский анамнез отягощен – первая беременность 2 года назад завершилась самопроизвольным прерыванием с гибелью плода на сроке 8–9 нед.

Семейный анамнез отягощён – у матери в возрасте 45 лет имел место рецидивирующий тромбоз глубоких вен правой голени.

Физикальное исследование / Physical examination

Рост пациентки А. 169 см, масса тела 67 кг. Обычного телосложения, умеренного питания. Оволосение по женскому типу. Кожа и видимые слизистые чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту.

Данные лабораторных исследований / Laboratory data

Общий анализ крови / Complete blood cell count

В общем анализе крови: количество эритроцитов – $4,1 \times 10^{12}/л$, значение гемоглобина – 107 г/л, показатель гематокрита – 38 %, средний объем эритроцита – 73 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 20 пг, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 18 мм/ч, количество тромбоцитов – $350 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови / Biochemical blood test

В биохимическом анализе крови: уровень сывороточного железа – 11 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность (ОЖСС) – 74 мкмоль/л, насыщение трансферрина железом – 10 %, содержание ферритина – 15 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) – 7 мг/л, D-димера – 360 нг/мл, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) положительные. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 19 с, протромбин по Квику – 176 %.

Консультация гематолога / Hematologist's consultation

Заключение: железодефицитная анемия алиментарного генеза, легкое течение. Переливание крови и её компонентов не показано. Рекомендовано: препарат железа в пероральной форме, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия после подготовки кишечника.

Консультация невролога / Neurologist's consultation

Заключение: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Рекомендовано: вестибулярная гимнастика, коррекция анемии.

Данные инструментальных исследований / Instrumental examination data

ЭГДС, колоноскопия: без особенностей.

Диагноз / Diagnosis

Таким образом, у пациентки была диагностирована железодефицитная микроцитарная анемия легкой степени алиментарного генеза, рекомендованы сбалансированная диета и приём железосодержащих

препаратов, согласованных с гематологом. Также с учетом семейного анамнеза тромбозов в относительно молодом возрасте и наличия факта невынашивания беременности у самой пациентки терапевтом рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования на наследственные тромбофилии.

Генетические исследования / Genetic studies

Результаты генетического обследования (комплекс) / Genetic examination results (integrated)

У пациентки выявлена F2(20210) G/A гетерозиготная мутация [4].

Полиморфизм прочих генов в составе панели исследования [4] на тромбофилию (фактор Лейдена, проконвертин, фактор XIII, фибриноген, интегрины, ингибитор активатора плазминогена, MTHFR, MTR, MTRR) не выявлен.

Консультация генетика / Genetic consultation

Заключение: генотип по гену F2 G/A, предрасполагающий к повышению свертывания крови, в гетерозиготной форме. Повышен риск развития венозных тромбозов. Рекомендовано: оценить сопутствующие факторы риска, генетическое исследование F2(20210) у ближайших родственников (1-я и 2-я линия), панель исследований на рецессивные моногенные заболевания у женщины и партнёра. Цитогенетическое исследование (кариотип), в случае повторения невынашивания беременности – хромосомный микроматричный анализ абортного материала.

Результаты генетического обследования (кариотип) / Genetic examination results (karyotype)

Заклучение: по результатам у пары кариотип – нормальный мужской и нормальный женский.

Результаты генетического обследования родственников 1-й линии / Genetically examined first-degree relatives

У матери выявлена F2(G20210) G/A гетерозиготная мутация [5].

Генетическое исследование на носительство моногенных заболеваний / Genetically examined monogenic disease carriage

При генетическом исследовании на носительство моногенных заболеваний (панель, скрининг на носительство 25 моногенных аутосомно-рецессивных заболеваний базовый, 188 мутаций, женщина + партнер) [6] носительство мутаций не выявлено.

Тактика ведения и дифференциальный диагноз / Management strategy and differential diagnosis

По результатам рекомендована повторная консультация гинеколога для определения дальнейшей так-

тики прегравидарной подготовки. В ходе дообследования с помощью комплексного анализа «Невынашивание беременности» были исключены другие возможные причины невынашивания беременности, в том числе [7]:

- антифосфолипидный синдром (определены антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, волчаночный антикоагулянт в крови) – в пределах нормы;

- гипо- и гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит (тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе в крови); сахарный диабет (глюкоза крови) – в пределах нормы; консультация эндокринолога: патологии эндокринной системы не выявлено;

- поликистоз яичников, гиперандрогения (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, индекс свободных андрогенов, 17-гидроксипрогестерон в крови) – в пределах нормы.

Для уточнения этиологических причин невынашивания беременности партнёру пациентки было рекомендовано исследование спермограммы [8], значимых отклонений от нормы не выявлено.

Обсуждение / Discussion

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример интегративного подхода к диагностике и лечению пациентки с привлечением мультидисциплинарной команды, отражающего передовой тренд в современной медицине. Показано, что клиничко-лабораторные отклонения, свойственные тромбофилии, можно выявить при рутинном обследовании на уровне первичного звена. Это, в частности, повышение содержания D-димера, РФМК, укорочение АЧТВ, повышение уровня протромбина при нормальном числе тромбоцитов. Однако они носят неспецифический характер, для правильной интерпретации показано дополнительное обследование. Генетическое исследование может назначить врач первичного звена практически любой специальности, оно не является нагрузочным или финансово обременительным для пациентов [4]. Кроме того, согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациенток с привычным невынашиванием беременности, на прегравидарном этапе с целью исключения сбалансированных хромосомных перестроек рекомендовано направлять пациентку и ее партнера на цитогенетическое исследование (кариотип) после оценки факторов риска [9]. Следует подчеркнуть, что обследование показано именно обоим партнёрам.

Генетические причины во многих случаях могут являться причиной невынашивания беременности (до 6–7 % бесплодных пар с привычным выкидышем) [10]. Расширенный пренатальный генетический скрининг позволяет выявить риск рождения детей с моногенными заболеваниями, и в случае выявления но-

сительства одинаковых мутаций у обоих партнеров рекомендуется консультация генетика. Это дает возможность выявлять ведущий фактор риска и таргетно применять вспомогательные репродуктивные технологии, предупреждая рождение ребёнка с тяжелыми генетическими патологиями.

У партнеров рассматриваемого клинического кейса значимым отклонением от нормы явилось наличие гетерозиготной мутации F2(G20210)A у женщины. Носительство моногенных заболеваний выявлено не было. Кариотип в норме у женщины и партнера. Обнаруженный в обсуждаемом клиническом случае патологический генотип F2(G21210)A ассоциирован с развитием ранних репродуктивных потерь, которые обусловлены повышением как уровня, так и активности протромбина в плазме крови [11]. В качестве механизма повышения уровня протромбина при мутации протромбина предполагают активацию транскрипции гена протромбина при наличии аллеля A, а также повышение стабильности протромбина [12]. Вследствие увеличения концентрации протромбина усиливается образование тромбина, который, в свою очередь, по принципу положительной обратной связи активирует коагуляционный каскад, стимулируя образование других факторов свертывания [10]. Гиперкоагуляционный сдвиг, обусловленный избыточной активностью фактора II у носителей генетических тромбофилий, может препятствовать имплантации эмбриона, приводить к микротромбозам сосудов плацентарного ложа и инициировать выкидыш [13]. Мутация в гене *F2* наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена (генотип G/A), и выделяют гомозиготное и гетерозиготное носительство мутации G20210A в гене протромбина. Среди гетерозиготных носителей мутации G20210A в гене протромбина преобладает промежуточный протромботический фенотип [14], наличием которого, наиболее вероятно, и характеризуется пациентка А.

Железодефицитная анемия (ЖДА), выявленная у рассматриваемой пациентки, также может сама по себе становиться причиной привычного невынашивания. При ЖДА в плаценте и матке запускаются дистрофические процессы, которые могут привести к плацентарной недостаточности, гипотонии беременных, слабости родовой деятельности, задержке роста плода [15]. Раннее обследование и выявление анемии способствует своевременной терапии и снижению риска ранних потерь беременности и негативных перинатальных исходов [9].

Наличие этиопатогенетической взаимосвязи между тромбофилией и акушерскими осложнениями обуславливает необходимость углубленного медико-

генетического обследования пациенток при выявлении косвенных признаков наличия наследственных гиперкоагуляционных синдромов. К таким признакам можно отнести в первую очередь наличие семейного анамнеза ранних тромбозов/тромбоэмболий у родственников 1-й линии, личный анамнез невынашивания беременности, соответствующие сдвиги показателей свертывающей системы крови.

Носительство тромбогенных аллелей верифицируется с помощью генетических исследований, которые рекомендовано проводить в рамках прегравидарной подготовки обоим партнёрам [9]. Параллельно оценивают другие факторы риска невынашивания беременности, такие как ЖДА и прочие соматические заболевания. Своевременное выявление наличия генетической предрасположенности к тромботическим осложнениям позволяет:

- определить риски для матери и плода;
- подобрать подходящую патогенетическую терапию;
- предупредить тромботические осложнения у матери и плода;
- предупредить акушерские осложнения.

Интеграция генетических, иммунологических, биохимических исследований в алгоритмы обследования на этапе первичного звена позволяет реализовать персонифицированный подход в медицине. В лаборатории «Гемотест» имеются все необходимые комплексы исследований, которые позволяют быстро (при однократном посещении лаборатории!) установить возможные причины выкидыша и сформировать подходящую тактику лечения для предотвращения риска осложнений [7]. В частности, комплекс «Невынашивание беременности» представляет собой расширенное обследование с включением основных параметров, которые отражают состояние женского репродуктивного здоровья именно при данном состоянии. Это гормональные показатели, полный биохимический анализ крови, показатели свертываемости крови, генетические факторы бесплодия и невынашивания беременности, антифосфолипидные антитела, анализ на опасные инфекции, внутриутробные инфекции, состояние урогенитального тракта и цитологическое исследование шейки матки и цервикального канала. Биоматериалом для исследований комплекса «Невынашивание беременности» является венозная кровь, мазок из урогенитального тракта и соскоб из шейки матки и цервикального канала [7].

Комплексный подход к обследованию пациенток с невынашиванием, отягощенным акушерским анамнезом имеет первостепенное значение, особенно при наличии коморбидных состояний. Ведь даже на современном уровне развития медицинской науки и практики нет возможности радикально повлиять на гене-

тическую программу матери и будущего потомства. С 2006 г. в России проводится массовое обследование новорожденных (неонатальный скрининг) на 5 наследственных и врожденных заболеваний [16], однако этого явно недостаточно. Очевидно, что редкие заболевания не входят в существующие программы неонатального скрининга. Отсутствие «генетической карты» семьи не позволяет своевременно предложить альтернативные подходы к зачатию. Решением проблемы представляется тщательное генетическое обследование пары ещё на этапе подготовки к зачатию.

Заключение / Conclusion

Учитывая рассмотренный в данном материале клинический пример, определение тромбофилического генотипа и соотнесение его с фенотипическими проявлениями в комплексе с другими факторами риска представляется оптимальной возможностью для предупреждения привычного невынашивания, тромботических осложнений, повышения качества жизни пар в ключе реализации репродуктивного потенциала и обеспечения здоровья будущих поколений.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 29.07.2022. В доработанном виде: 16.08.2022.	Received: 29.07.2022. Revision received: 16.08.2022.
Принята к печати: 22.08.2022. Опубликовано: 30.08.2022.	Accepted: 22.08.2022. Published: 30.08.2022.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.	The author declares no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Опубликовано при поддержке компании Гемотест.	The publication funded by Gemotest.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Dziodosz M., Baxi L.V. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):481–9. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000562>.
- Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 770 с.
- Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36–48. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>.
- Тромбофилия – скрининг в Москве. Режим доступа: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/genetika/geneticheskie-kompleksy/terapevticheskie-issledovaniya/trombofiliiya-skrining/>. [Дата обращения: 15.07.2022].
- Фактор коагуляции II (тромбин) F2:G20210A в Москве. Режим доступа: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/genetika/geneticheskaya-vospriimchivost/gen-f2-faktor-koagulyatsii-ii/faktor-koagulyatsii-ii-trombin-f2-g20210a/>. [Дата обращения: 15.07.2022].
- Комплексные генетические исследования в Москве. Режим доступа: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/genetika/geneticheskie-kompleksy/>. [Дата обращения: 19.07.2022].
- Невынашивание беременности в Москве. Режим доступа: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/chasto-ishchut/eko-i-beremennost/lechenie-besplodiya/nevynashivanie-beremennosti/>. [Дата обращения: 15.07.2022].
- Спермограмма. Режим доступа: <https://gemotest.ru/search/?q=спермограмма>. [Дата обращения: 15.07.2022].
- Клинические рекомендации. Привычный выкидыш. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 56 с. Режим доступа: <http://www.medico.crimea.com/cprot/KP0721.pdf>. [Дата обращения: 15.07.2022].
- Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 2007. 448 с.
- Momot A.P., Nikolaeva M.G., Yasafova N.N. et al. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *J Blood Med*. 2019;10:255–63. <https://doi.org/10.2147/JBM.S212759>.
- Glueck C.J., Kupfernec N.J., Fontaine R.N. et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):44–8. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)01094-2](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01094-2).
- Pritchard A.M., Hendrix P.W., Paidas M.J. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):487–97. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000226>.
- Демьяненко А.В., Капустин С.И., Сорока В.В., Чечулов П.В. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоза. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2013;14:819–44.
- Касабулатов Н.М. Железодефицитная анемия беременных. *Российский медицинский журнал*. 2003;(1):18–21.
- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2006. 5 с. Режим доступа: <http://krasngc.ru/upload/doc/Prikaz%20185.pdf>. [Дата обращения: 15.07.2022].

References:

- Dziodosz M., Baxi L.V. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):481–9. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000562>.
- Rukavitsyn O.A. Hematology: a national guide. Ed. O.A. Rukavitsyn. [Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. O.A. Rukavitsyn]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 770 p. (In Russ.).
- Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. [Problema trombofilii v klinicheskoy praktike]. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2015;2(1):36–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>.
- Thrombophilia – screening in Moscow. (In Russ.). Available at: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/genetika/geneticheskie-kompleksy/terapevticheskie-issledovaniya/trombofiliiya-skrining/>. [Accessed: 15.07.2022].
- Coagulation factor II (thrombin) F2:G20210A in Moscow. (In Russ.).

- Available at: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/genetika/geneticheskaya-vospriimchivost/gen-f2-faktor-koagulyatsii-ii/faktor-koagulyatsii-ii-trombin-f2-g20210a/>. [Accessed: 15.07.2022].
6. Complex genetic studies in Moscow. (In Russ.). Available at: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/genetika/geneticheskie-kompleksy/>. [Accessed: 19.07.2022].
 7. Miscarriage in Moscow. (In Russ.). Available at: <https://gemotest.ru/moskva/catalog/chasto-ishchut/eko-i-beremennost/lechenie-besplodiya/nevynashivanie-beremennosti/>. [Accessed: 15.07.2022].
 8. Spermogram. (In Russ.). Available at: <https://gemotest.ru/search/?q=спермограмма>. [Accessed: 15.07.2022].
 9. Clinical guidelines. Habitual miscarriage. [Klinicheskie rekomendacii. Privychnyj vykidysh]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 56 p. (In Russ.). Available at: <http://www.medico.crimea.com/cprot/KP0721.pdf>. [Accessed: 15.07.2022].
 10. Kozlova S.I. Hereditary syndromes and medical genetic counseling. [Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie]. Moscow, 2007. 448 p. (In Russ.).
 11. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Yasafova N.N. et al. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *J Blood Med.* 2019;10:255–63. <https://doi.org/10.2147/JBM.S212759>.
 12. Glueck C.J., Kupferminc N.J., Fontaine R.N. et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2001;97(1):44–8. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01094-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01094-2).
 13. Pritchard A.M., Hendrix P.W., Paidas M.J. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(3):487–97. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000226>.
 14. Demyanenko A.V., Kapustin S.I., Soroka V.V., Chechulov P.V. Genetic polymorphism of soluble haemostatic factors in the pathogenesis of venous thromboembolism. [Rol' geneticheskogo polimorfizma komponentov plazmennogo zvena gemostaza v patogeneze venoznogo tromboembolizma]. *Medline.ru. Rossijskij biomeditsinskij zhurnal.* 2013;14:819–44. (In Russ.).
 15. Kasabulatov N.M. Iron deficiency anemia in pregnancy. [Zhelezodeficitnaya anemiya beremennyh]. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2003;(1):18–21. (In Russ.).
 16. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of March 22, 2006 N 185 "On the mass examination of newborns for hereditary diseases". [Prikaz Minzdravsocrazvitiya RF ot 22.03.2006 N 185 «O massovom obsledovanii novorozhdennyh detej na nasledstvennye zabolevaniya»]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya i social' nogo razvitiya Rossijskoj Federacii, 2006. 5 p. (In Russ.). Available at: <http://krasngc.ru/upload/doc/Prikaz%20185.pdf>. [Accessed: 15.07.2022].

Сведения об авторе:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>.

About the author:

Julia E. Dobrohotova – MD, Professor, Honored Doctor of RF, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>.