

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

[www.gynecology.su](http://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@ibis-1.ru](mailto:info@ibis-1.ru). Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# ОТСРОЧЕННЫЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ МОЗГА ПОСЛЕ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИНЫ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Стулёва Н.С.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

## Резюме

Тромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий. В статье описаны современные аспекты патогенеза тромбоэмболических осложнений и значение генетических и приобретённых форм тромбофилии для их развития, а также даны рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у женщин, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Факторами риска тромбоза венозных синусов являются беременность, ЭКО, послеродовой период, использование оральных контрацептивов, генетическая и приобретенная тромбофилия, что и показывает описанный клинический случай.

## Ключевые слова

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), тромбофилия, антифосфолипидные антитела, низкомолекулярный гепарин, тромбоз венозных синусов, гипергомоцистеинемия, синдром гиперстимуляции яичников.

Статья поступила: 06.06.2016 г.; в доработанном виде: 19.08.2016 г.; принята к печати: 23.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Стулёва Н.С. Отсроченный случай тромбоза венозных синусов мозга после программы экстракорпорального оплодотворения у женщины с антифосфолипидным синдромом и гипергомоцистеинемией. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 70-74.

## DEFERRED MEDICAL CASE OF THROMBOSIS OF VENOUS SINUSES IN WOMAN AFTER IVF WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROM AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Stuleva N.S.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

### Summary

*Thromboembolism represents the most serious, potentially fatal complications of assisted reproductive technologies. This article describes the modern aspects of the pathogenesis thromboembolic complications and importance of genetic and acquired thrombophilia for their development, and also recommendations for prevention of thrombotic complications before using assisted reproductive technology. Pregnancy, in-vitro fertilization, postpartum period, use of the oral contraceptives, genetic and acquired thrombophilia are the risks factors of thrombosis of venous sinuses. This medical case shows us that.*

### Key words

*Thrombophilia, IVF implantation failure, antiphospholipid antibodies, in-vitro fertilization, assisted reproductive technology, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, thrombosis of venous sinuses.*

**Received:** 06.06.2016; **in the revised form:** 19.08.2016; **accepted:** 23.09.2016.

### Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

### For citation

Stuleva N.S. Deferred medical case of thrombosis of venous sinuses in woman after IVF with antiphospholipid syndrom and hyperhomocysteinemia. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 3: 70-74 (in Russian).

### Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: [stulevans@mail.ru](mailto:stulevans@mail.ru) (Stuleva N.S.).

## Введение

ЭКО – это оплодотворение яйцеклетки *in vitro*. На сегодняшний день этот метод считается максимально эффективным методом лечения бесплодия. История метода ЭКО начинается в 1944 г., когда ученые J. Rock и M. Melkip впервые добились развития в пробирке 2-клеточного эмбриона. Позднее, в 1978 г., английские ученые Роберт Эдвардс и Патрик Стептоу произвели ЭКО женщине, не имевшей маточных труб, в результате чего родился первый в мире ребенок, зачатый в «пробирке». В России впервые метод ЭКО и переноса эмбриона был внедрен в 1986 г. в Научном центре акушерства гинекологии и перинатологии РАМН. В настоящее время в связи с повышением сложности процедуры и увеличением количества применяемых технологий принято говорить не о методе, а о программе ЭКО.

С целью максимально увеличить количество хороших эмбрионов для переноса и криоконсервации, женщины в процессе протокола ЭКО подвергаются воздействию высоких доз экзогенных гонадотропинов, агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Такая стимуляция овуляции в ходе реализации программы ВРТ сопровождается многократным увеличением уровня половых гормонов в крови. В течение двух недель концентрация эстрадиола повышается более чем в 100 раз.

Изучение системы гемостаза в условиях проведения стимуляции суперовуляции начато сравнительно

недавно. Полученные данные демонстрирует наличие мощного триггерного влияния гормональных препаратов и гиперпродукции эстрогенов на систему свертывания крови. Известно, что уровень эстрадиола коррелирует с уровнем фибриногена, Д-димера и активированного протеина С.

В ряде работ было показано, что стимуляция овуляции сопровождается повышением ряда циркулирующих коагуляционных факторов: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда, маркеров тромбофилии, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димера, повреждением функции эндогенных антикоагулянтов и снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S. [6,8,14].

Наблюдаемые изменения отражают повышенный риск тромботических осложнений при использовании ВРТ.

## Случай из клинической практики

Пациентка С., 34 лет, наша коллега, обратилась за консультацией в связи с тромбозом синусов мозга после процедуры ЭКО и переноса трех эмбрионов. У пациентки отмечались презембрионические потери, в дальнейшем – вторичное бесплодие. Было проведено три попытки инсеминации со стимуляцией овуляции, одна из которых оказалась удачной. Оказалось, уровень антител повышен, назначена терапия низкомолекулярным гепарином.

Из анамнеза – менструация с 12 лет, регулярные, через 28 дней, по пять дней. Гинекологический анамнез – первичное бесплодие в течение восьми лет (мужской фактор), вульвовагинальный кандидоз, синдром гиперстимуляции яичников 3-4-й степени, возникший после стимуляции овуляции в длинном протоколе программы ЭКО (диферелин+гонал Ф) в сентябре 2006 г., в октябре 2006 г. была проведена правосторонняя тубэктомия по поводу внематочной беременности (как осложнение ЭКО) на фоне маточной беременности, наступившей после ЭКО и ПЭ на сроке 4-5 недель. Семейный анамнез – бабушка со стороны матери умерла от псевдобульбарного синдрома, у матери было 10 самопроизвольных выкидышей, артериальная гипертензия. Акушерский анамнез – в июле 2006 г. – биохимическая беременность после инсеминации, в сентябре 2006 г. – беременность после ЭКО и ПЭ (первая попытка).

Личный тромботический анамнез – в 15 лет был первый эпизод синкопы, ноябрь 2010 г. – тромбоз левого (преимущественно) поперечного, а также левого сигмовидного синуса и левой внутренней яремной вены.

До вступления в программу ЭКО у пациентки была выявлена мультигенная форма тромбофилии: полиморфизм 163 G/T в гене фактора XIII (гомозиготная форма), присутствует генетическая предрасположенность к повышению агрегации тромбоцитов: гетерозиготная форма полиморфизма C807C/T в гене гликопротеина Ia и полиморфизм 1565T/C в гене гликопротеина IIIa; гетерозиготная форма мутации C677T в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); гомозиготная форма полиморфизма 46 C>T в гене фактора XII (фактор Хагемана), гетерозиготная форма полиморфизма 455 G/A в гене фактора I (фибриногена), гомозиготная форма ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Обнаружены гетерозиготные формы провоспалительных цитокинов интерлейкина 1В, CD 46, гомозиготная форма фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Гомоцистеин и антифосфолипидные антитела были в норме. За 2-3 месяца до программы ЭКО была проведена гирудотерапия. В течение всей беременности пациентка получала эноксапарин натрия в дозе от 0,4 до 1,2 мл в сутки, подкожно и дипиридамол (Курантил) в дозе 25 мг 3 раза в сутки для снижения агрегации тромбоцитов, улучшения микроциркуляции. Также пациентка принимала дополнительно фолиевую кислоту в дозе 4 мг в сутки и витамины группы В.

Течение беременности:

1-й триместр – процедура ЭКО на сроке 3-4 недели осложнилась синдромом гиперстимуляции яичников 3-4-й степени с проведением процедуры трансабдоминального лапароцентеза с постановкой постоянного катетера типа cystofix в связи с нарастающим асцитом (было эвакуировано 4 л асцитической жидкости). На сроке 5-6 недель с помощью УЗИ была диагностирована внематочная беременность справа, также визуализировалось плодное яйцо в полости матки. Лапаро-

скопическим методом была произведена правосторонняя тубэктомия, без осложнений. Неврологический статус не проверяли. Также был выявлен первичный гипотериоз, пролапс митрального клапана 1-й степени без явлений регургитации;

2-й триместр – угроза прерывания беременности;

3-й триместр – умеренное маловодие, ассиметричная форма гипотрофии плода 1-й степени; резкое повышение антител к аннексину V (50 Ед/мл), гомоцистеина 25 ммоль/л ( $N < 7$  ммоль/л); анемия 1-й степени.

С 32 нед. беременности начала отмечаться внутриутробная задержка роста плода 1-2 степени, симметричная форма.

В 38-39 недель, по данным доплерометрии, было выявлено нарушение кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле 1-2-й степени.

На сроке 38-39 недель беременная была родоразрешена оперативным путем в плановом порядке. Родился живой, доношенный мальчик, массой тела 2700 г, ростом 49 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Ребенок здоров. Послеродовый период протекал без осложнений с получением эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл в сутки подкожно на протяжении 6 недель под контролем системы гемостаза.

Повторный эпизод синкопы произошел в отделении реанимации после операции кесарева сечения (артериальное давление упало до 60/40 мм рт. ст.). Были проведены реанимационные мероприятия (острое нарушение мозгового кровообращения).

Через месяц после родов имел место герпесвирусный блефарит обоих глаз. Была проведена терапия иммуноглобулином человеческого дозе 50 мл внутривенно три раза через день с рецессией всех признаков септицемии воспалительного отверстия.

Через 2 года пациентке была произведена гистероскопия по поводу полипа эндометрия. Были сданы анализы. Отмечался повышенный уровень гомоцистеина – 20 ммоль/л ( $N < 7$  ммоль/л) и антител к аннексину V – 25 Ед/мл ( $N < 5$  Ед/мл). На 5-7 дней была назначена антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия в дозе 0,4 мл в сутки подкожно и дипиридамол (Курантил) в дозе 25 мг 3 раза в сутки.

Через 2,5 года после родов была первая поездка на горнолыжный курорт. При спуске с высоты пациентка кратковременно потеряла зрение. Антикоагулянтную терапию принимала только при полете.

Через 4 года после родов при 6-часовом перелете появилась резкая головная боль на фоне нормального артериального давления по типу мигренозной атаки. Во время полета были сильные венозные отеки, и пациентка начала принимать фуросемид. Вызвав скорую помощь после инъекции фуросемида, стала отмечать системное головокружение, пульсирующие боли в лобной области, шаткость походки. Расценив это как неврологическую симптоматику, пациентка обратилась в клинику Нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На МРТ не было обнаружено очагов инфаркта мозга. Была проведена УЗДГ сосудов

шей – повышение резистентности брахиоцефальных сосудов. На ЭЭГ выявлены эпилептиформные волны в височной области. При гемостазиологическом обследовании было выявлено повышение уровня гомоцистеина – 25 ммоль/л ( $N < 7$  ммоль/л); антител к аннексину –  $V = 50,0$  Ед/мл ( $N < 5$  Ед/мл); нарушения в системе протеина С (протеин С глобальный тест):  $HO = 0,5$  (норма  $> 0,7$ ); агрегация тромбоцитов повышена: с АДФ – 91%, с ристомидином – 92% (норма – от 30 до 50%).

В клинике были назначены миорелаксанты центрального действия и массаж воротниковой области, от которого пациентка отказалась, вследствие появления эпизода синкопы после массажа.

В результате проведенных диагностических тестов нами был поставлен диагноз: «сочетанная форма тромбофилии (сочетание генетических форм тромбофилии и приобретенных – АФС, гипергомоцистеинемии), тромбоз венозных синусов».

Учитывая циркуляцию антифосфолипидных антител, по данным МРТ-флебографии – тромбоз синусов мозга, переходящие нарушения мозгового кровообращения с нарушением зрения, пациентка переведена на прием оральных антикоагулянтов.

## Обсуждение

В настоящее время все большее распространение приобретают методы вспомогательных репродуктивных технологий. Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции. В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников. У женщин, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск ВТЭ. Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром [9,16].

Стимуляция суперовуляции и последующий перенос эмбрионов в полость матки сопровождается усилением прокоагулянтных свойств сосудистого эндотелия, явлениями гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания крови; эти изменения возникают независимо от применяемой схемы стимуляции и даже в отсутствие осложнений (СГЯ) [10,11,12,13].

Таким образом, применение массивной гормональной терапии на всех этапах программы ЭКО обуславливает значительную активацию факторов свертывающей системы крови.

Ряд исследований последних лет посвящено изучению роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микро-

циркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в т.ч. в акушерской практике. Наряду с другими нарушениями обмена, гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития атеросклероза и различных тромбоассоциированных осложнений. В акушерстве гипергомоцистеинемии рассматривают как фактор повышенного риска целого ряда осложнений беременности: привычных ранних потерь плода, ранней преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки внутриутробного развития, а также тромбозов и тромбоемболий.

В последние годы практически отсутствуют ограничения по отбору пациенток в программе ЭКО, несмотря на то, что индукция суперовуляции сопряжена со значительной экзогенной гормональной нагрузкой на организм женщины с возможным развитием тяжелой формы синдрома гиперстимуляции яичников и, как следствие этого, высоким риском тромбоемболических осложнений. Гормональная стимуляция суперовуляции при проведении программы ЭКО является мощным активирующим фактором запуска процесса патогенетического микротромбообразования в условиях уже имеющегося гиперкоагуляционного сдвига [4,5,7].

## Заключение

Таким образом, нам удалось на данном клиническом примере установить причины и проследить возникновение отсроченного случая тромбоза венозных синусов головного мозга на протяжении длительного периода времени, что довольно редко бывает. Нам помогло то, что пациентка оказалась нашей коллегой. Этот случай подтверждает наше мнение о том, что при подготовке к программе ЭКО надо подходить индивидуально, взвешивая все факторы риска. Особое внимание необходимо уделять оценке состояния системы гемостаза, включая наследственные и приобретенные формы тромбофилии. Нами разработана тактика подготовки к ЭКО и ведения беременности у пациенток с бесплодием и тромбофилией, включающая в себя дифференцированную противотромботическую профилактику в зависимости от причин тромбофилии и степени ее выраженности, а также гирудотерапию в течение 2-3 месяцев до программы ЭКО. В качестве антитромботической терапии мы используем низкомолекулярный гепарин. У пациенток с АФС на этапе прегравидарной подготовки параллельно мы назначаем дипиридабол (Курантил), начиная с фертильного цикла в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов и улучшения микроциркуляции. В случае обнаружения гипергомоцистеинемии, мутации MTHFR C677T и других полиморфизмов генов фолатного цикла, обязательно дополнительно назначение фолиевой кислоты в дозе 4 мг в сутки и витаминов групп В. Также низкомолекулярные гепарины должны назначаться всем пациенткам в условиях синдрома гиперстимуляции яичников в течение минимум 3 месяцев

после разрешения симптомов и в течение 3 недель, если беременность не наступила. [1,2,3,15]. Приведенный клинический случай показывает эффективность данной терапии, поэтому случай тромбоза венозных синусов и был отсрочен. Своевременное выявление и раннее начало гепаринотерапии, даже при одновременном наличии внутричерепного кровоизлияния,

позволяет снизить летальность и улучшить долгосрочный прогноз у таких больных.

Следует отметить, что совместное применение антикоагулянта (НМГ) и антиагреганта (дипиридамола) в качестве профилактики тромботических нарушений способствовало повышению благоприятного исхода беременности – рождению в срок живого ребенка.

## Литература:

1. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Стулѐва Н.С., Машкова Т.Я. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (2): 89-96.
2. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. М. 2015.
3. Беременность высокого риска. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария, Ф. Червеняк, В.О. Бицадзе. М. 2015.
4. Макацария Н.А., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Стулѐва Н.С., Машкова Т.М., Абрамян Р.Р. Антифосфолипидные антитела у пациенток с неудачами ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 93.
5. Стулѐва Н.С., Абрамян Р.Р., Селхаджиева М.С. Спектр антифосфолипидных антител у пациенток

## References:

1. Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Khizroeva D.Kh., Makatsariya A.D., Stuleva N.S., Mashkova T.Ya. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (2): 89-96.
2. Prevention of recurrent pregnancy complications in the conditions of thrombophilia. Guidelines for doctors. Under. Ed. HELL. Makatsaria, VO Bitsadze [*Profilaktika povtornykh oslozhnenii beremennosti v usloviyakh trombofilii. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod. red. A.D. Makatsariya, V.O. Bitsadze (in Russian)*]. Moscow. 2015.
3. High-Risk Pregnancy. Guidelines for doctors. Under. Ed. AD. Makatsaria, F. Cherveniyak, VO Bitsadze [*Beremennost' vysokogo riska. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod. red. A.D. Makatsariya, F. Cherveniyak, V.O. Bitsadze (in Russian)*]. Moscow. 2015.
4. Makatsariya N.A., Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O., Stuleva N.S., Mashkova T.M., Abramyan R.R. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology*

- с синдромом потери плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 84.
6. Хизроева Д.Х., Стулѐва Н.С., Михайлиди И. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина*. 2013; 7 (17): 52-57.
7. Хизроева Д.Х., Стулѐва Н.С., Машкова Т.М., Абрамян Р.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10.
8. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
9. Frankline R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2981-2985.
10. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
11. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjies, Noemi Ferrante, Gian Mario Tibony, Franco Cuccurullo, Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction

and reproduction. 2014; 8 (4): 93.

5. Stuleva N.S., Abramyan R.R., Selkhadzhiyeva M.S. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (4): 84.
6. Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S., Mikhailidi I. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7 (17): 52-57.
7. Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S., Mashkova T.M., Abramyan R.R. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 9 (3): 6-10.
8. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
9. Frankline R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2981-2985.
10. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
11. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjies, Noemi Ferrante, Gian Mario Tibony, Franco Cuccurullo, Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies:

technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. June 2011; 2670-78.

12. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003; 102(4): 1363-1366
13. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998; 338 (25): 1793-1797. doi:1056/nejm199806183382502.
14. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.
15. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update*. 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-645.
16. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.

a systematic review and meta-analysis. *Blood*. June 2011; 2670-78.

12. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003; 102(4): 1363-1366
13. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998; 338 (25): 1793-1797. doi:1056/nejm199806183382502.
14. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.
15. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update*. 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-645.
16. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.

## Сведения об авторе:

Стулѐва Надежда Сергеевна – к.м.н., зам. директора НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495)6091400. E-mail: stulevans@mail.ru.

## About the author:

Stuleva Nadezhda Sergeevna – PhD, vice – principal of the Department “Clinical hemostasis” of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(495)6091400. E-mail: stulevans@mail.ru.