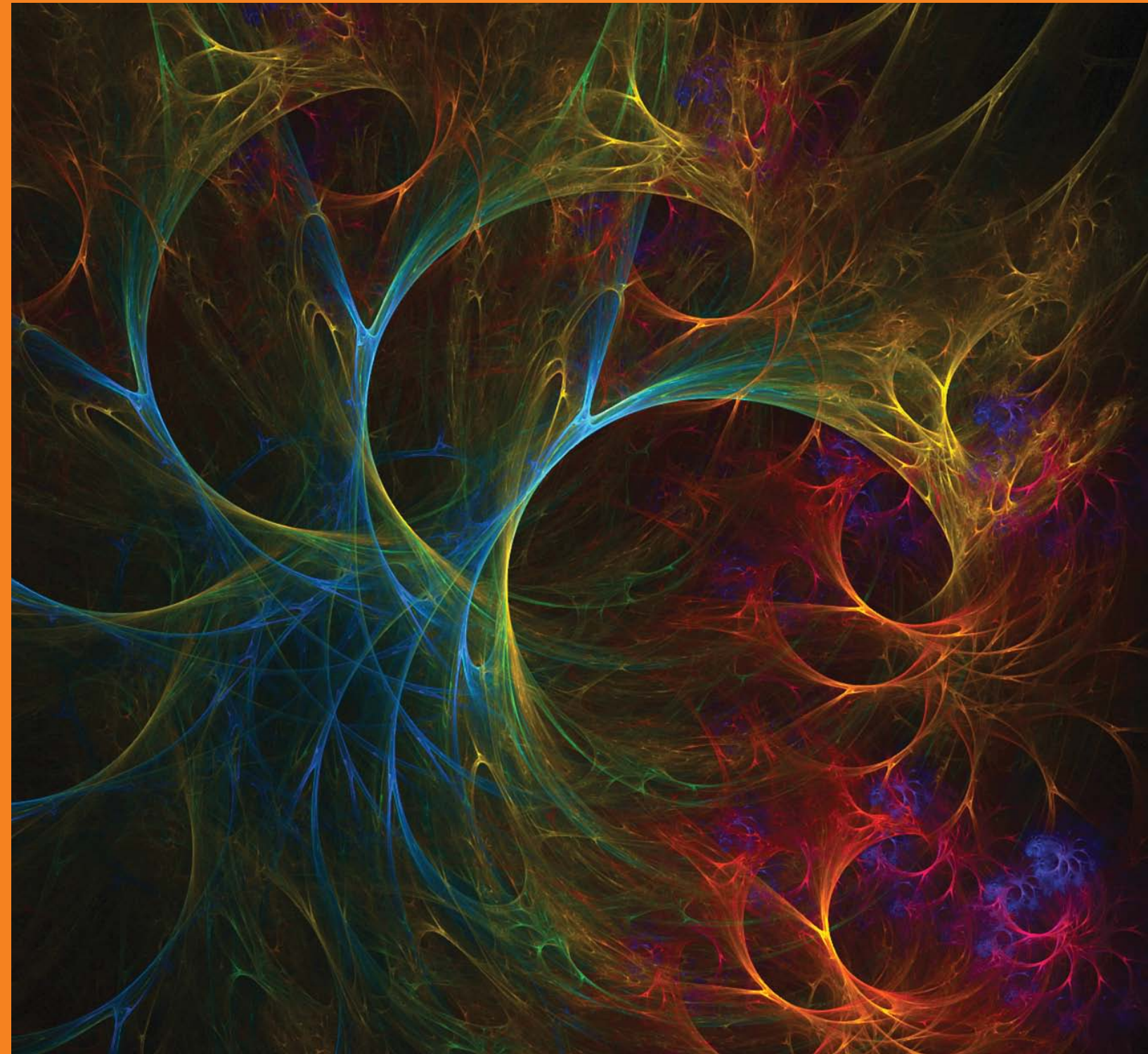


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



**OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION**

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

# Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Thr165Met) и рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции

Хамани Н.М.

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

## **Резюме**

В статье описан клинический случай планирования, ведения беременности и родов у женщины высокого риска развития тромботических и акушерских осложнений в связи с перенесенной массивной двусторонней рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии, инфарктной пневмонией и тромбозом плечевой и подключичной вен в анамнезе на фоне приема гормональных контрацептивов. На момент обращения в нашу клинику женщина не была обследована на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилии, хотя ее тромботический и семейный анамнез указывали на наличие наследственного характера заболевания. У нее была выявлена гомозиготная мутация фактора II протромбина (Thr165Met), а также полиморфизмы генов фолатного цикла и тромбоцитарных рецепторов. Планирование, ведение беременности, а также роды и послеродовой период сопровождались грамотно подобранными дозами низкомолекулярного гепарина под постоянным контролем гемостазиограммы и с коррекцией дозы в процессе.

## **Ключевые слова**

Генетическая тромбофилия, комбинированные оральные контрацептивы, мутация протромбина Thr165Met, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, тромботические осложнения, антикоагулянтная терапия, нарушения гемостаза.

Статья поступила: 01.02.2018 г.; в доработанном виде: 02.03.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 г.

## **Конфликт интересов**

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

## **Для цитирования**

Хамани Н.М. Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Thr165Met) и рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 99-104. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.099-104.

**Management of pregnancy and delivery in a woman with homozygous mutation of prothrombin (Thr165Met) and recurrent pulmonary embolism on the background of hormonal contraception**

Khamani N.M.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Health Ministry of Russian Federation  
8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119048, Russia

**Summary**

*The article describes a clinical case of planning and managing pregnancy and delivery in a woman at high risk of thrombotic and obstetrical complications related to recent severe bilateral recurrent pulmonary embolism and history of pulmonary infarction and thrombosis of the brachial and subclavian veins on the background of receiving hormonal contraceptives. Prior to the first visit to our clinic, the woman was never examined for inherited or acquired forms of thrombophilia, although her medical and family history was indicative of a hereditary element of the disease. Here, homozygous mutation of prothrombin factor II (Thr165Met) and polymorphisms of the folate cycle and platelet receptor genes were detected. Managing of pregnancy, delivery and the postpartum period included carefully selected doses of low-molecular weight heparin under continuous monitoring of hemostasis and heparin dose correction.*

**Key words**

*Genetic thrombophilia, combined oral contraceptives, prothrombin mutation Thr165Met, recurrent pulmonary embolism, thrombotic complications, anticoagulant therapy, hemostasis disorders.*

**Received:** 01.02.2018; **in the revised form:** 02.03.2018; **accepted:** 30.03.2018.

**Conflict of interests**

The author declares she have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

**For citation**

Khamani N.M. Management of pregnancy and delivery in a woman with homozygous mutation of prothrombin (Thr165Met) and recurrent pulmonary embolism on the background of hormonal contraception. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]*. 2018; 12 (1): 99-104 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.099-104.

**Corresponding author**

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119048, Russia.  
E-mail: nadinka@list.ru (Khamani N.M.).

**Введение**

За последние десятилетия гормональная контрацепция (ГК) стала не только одним из самых надежных методов предохранения от нежелательной беременности, но и важным компонентом успешной терапии многих гинекологических заболеваний [1, 2]. Однако с момента выхода на рынок первых комбинированных оральных контрацептивов (КОК) вплоть до настоящего момента тромботические осложнения являются самым распространенным и опасным побочным эффектом данной категории препаратов. За 60 лет существования ГК препараты претерпели множество эволюционных изменений в своем составе: значительно снизилась доза эстрогенного компонента, улучшилось качество гестагенного компонента, появилось множество разнообразных комбинаций и видов препаратов. Тем не менее различные тромботические осложнения и осложнения беременности имеют место у ряда пациен-

ток [2-4]. В настоящее время установлено, что важнейшей их причиной являются исходные, порой скрытые нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. Однако женщины или даже сами врачи, назначая ГК, недооценивают вероятность и опасность тромботических осложнений по сравнению с преимуществами этих препаратов и назначают их в основном без предварительной оценки состояния системы гемостаза и выяснения семейного и личного тромботического и акушерского анамнеза. Поэтому случаи тромбоза различных локализаций на фоне приема КОК в современной практике встречаются нередко. Зачастую именно назначение гормональных контрацептивов является тем провоцирующим фактором, который позволяет проявиться генетической тромбофилии [5, 6].

У женщин, у которых тромботические осложнения развивались в течение первых месяцев приема ораль-

ных контрацептивов, существенно чаще выявлялись генетические дефекты системы гемостаза в отличие от женщин, у которых тромботические осложнения происходили при более длительном приеме гормональных контрацептивов [6, 7]. Мутация фактора II протромбина G20210A была открыта и впервые описана в 1996 году. Частота встречаемости гетерозиготной мутации протромбина в популяции составляет 1:25000, что сходно по частоте с мутацией фактора V Leiden, а риск тромбообразования при ее наличии увеличивается в 2–6 раз. В отношении мутации протромбина G20210A было проведено множество исследований и доказана ее непосредственная роль в многократном повышении рисков развития как тромботических осложнений, так и осложнений беременности [5, 8–10].

В последнее время стала известна другая мутация протромбина в локусе Thr165Met, которая еще мало изучена; но ее неотъемлемое влияние на систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции и, как результат, повышение риска тромбозов и осложнений беременности у носителей данной мутации доказывают такие клинические случаи, как представленный в данной статье. Возможно, она не является таким сильным фактором риска тромбозов, как, например, дефицит естественных антикоагулянтов – протеина C (PC), протеина S (PS), антитромбина III (AT-III), но при сочетании с дополнительными факторами риска и другими полиморфизмами генов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови, представляет собой большую угрозу для здоровья и жизни человека [5, 11].

### Клинический случай

Пациентка С., 33 года, в январе 2017 года обратилась впервые на этапе планирования беременности в связи с отягощенным тромботическим анамнезом. На момент обращения жалоб не предъявляла.

Из анамнеза известно, что пациентка перенесла рецидивирующую тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) в 2006, 2007 и 2013 годах. Впервые симптомы появились во время длительного авиаперелета, когда пациентка возвращалась из отпуска. В самолете она почувствовала недомогание, повышение температуры тела, через несколько часов появилась одышка, кашель и сильные боли за грудиной. По возвращении пациентка сразу была госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», где по данным КТ-ангиографии и сцинтиграфии легких были выявлены КТ-признаки двусторонней массивной ТЭЛА. В правой легочной артерии был обнаружен тромб, частично перекрывавший кровотоки в средний и верхний сегменты с суммарным дефицитом перфузии 25–30%. Была начата консервативная антикоагулянтная терапия – варфарин 2,5 мг, 2 таблетки в сутки; но в первые сутки терапии варфарином у пациентки появилась крапивница и сильный зуд в области верхних конечностей, шеи и груди, в связи с чем препарат сразу был отменен. По причине непереносимости варфарина была начата терапия эноксапа-

рином натрия 0,8 мл подкожно, ежедневно. Терапию было рекомендовано продолжить в течение 8 месяцев. Через 1 год после вышеизложенных событий произошел рецидив ТЭЛА. Пациентка была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», где по данным инструментальных исследований был подтвержден рецидив ТЭЛА, и проведена консервативная антикоагулянтная терапия. Через 10 дней в удовлетворительном состоянии женщина была выписана с рекомендацией регулярного приема эноксапарина натрия 0,8 мл подкожно в течение 1 года под контролем системы гемостаза и КТ-ангиографии в динамике.

В 2013 году пациентка обратилась в женскую консультацию с целью планирования беременности, так как в течение года беременность самостоятельно не наступала. По данным ультразвукового исследования в динамике были выявлены частые ановуляторные циклы, в связи с чем врач женской консультации назначила ГК «Логест» сроком на 3 месяца с целью лечения бесплодия. Через 3 недели приема препарата пациентка почувствовала себя плохо: появилась головная боль, боль в горле, сухой кашель, тяжесть в грудной клетке, повышение температуры тела до субфебрильных значений. Связав данные симптомы с острой респираторной вирусной инфекцией и эмоциональной нагрузкой, пациентка за помощью не обратилась. На 4 сутки состояние ухудшилось: появилась сильная одышка при минимальных физических нагрузках, сердцебиение, жар и дискомфорт в грудной клетке, кашель усилился, появилась боль при кашле с иррадиацией в правый бок. К вечеру появилась боль и отек правой руки, в связи с чем пациентка вновь была госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», где по данным КТ-ангиографии и сцинтиграфии легких, УЗИ вен верхних конечностей был поставлен диагноз: «Рецидив ТЭЛА. Инфарктная пневмония. Тромбоз правой плечевой и подключичной вены на фоне приема оральных контрацептивов. Вторичная легочная гипертензия. Гипертрофия миокарда правого желудочка с незначительной дилатацией правого желудочка. Трикуспидальная недостаточность I ст. Пропалс митрального клапана, митральная недостаточность I ст.». Пациентке была проведена тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии; в дальнейшем была назначена консервативная антикоагулянтная, антибактериальная и симптоматическая терапия.

Гинекологический анамнез: менархе с 13 лет, установились сразу (по 5–6 дней, цикл – 28 дней), менструации умеренные, регулярные, безболезненные.

Акушерский анамнез: беременностей не было.

Семейный анамнез: у отца – 2 инсульта в 44 и 47 лет, последний с летальным исходом; у деда по отцовской линии – инфаркт миокарда в 58 лет с летальным исходом; у матери – варикозное расширение вен нижних конечностей.

В лаборатории патологии гемостаза на базе Сеченовского Университета пациентке С. было проведено

детальное обследование системы гемостаза, определение наличия генетических и приобретенных форм тромбофилии:

- мутация Thr165Met в гене фактора II протромбина – гомозиготная форма;
- полиморфизм 163 G/T гена фактора XIII – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 1298 A/C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 677 C/T гена MTHFR – гомозиготная форма;
- полиморфизм 2756 гена редуктазы метионин синтазы (MTRR) – гетерозиготная форма;
- полиморфизм 807 C/T гена гликопротеина Gp-Ia – гомозиготная форма;
- полиморфизм 434 C/T гена гликопротеина Gp-Ib – гомозиготная форма;
- основные маркеры активации системы гемостаза: Д-димер – 2834 нг/мл (норма – до 250 нг/мл), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – положительные (в норме – отрицательные).

По результатам проведенных исследований и с учетом анамнеза пациентке был поставлен диагноз: «Генетическая тромбофилия (гомозиготная мутация фактора II протромбина Thr165Met, полиморфизмы генов фолатного цикла, тромбоцитарных рецепторов). Активация системы гемостаза. Состояние после рецидивирующей массивной двусторонней ТЭЛА (2006, 2007, 2013), инфарктной пневмонии, тромбоза плечевой и подключичной вен (2013) на фоне приема ГК. Вторичная легочная гипертензия. Отягощенный наследственный тромботический анамнез. Миопия средней степени. Непереносимость варфарина».

После подробного выяснения тромботического анамнеза в нашей клинике и на основании результатов проведенных лабораторных исследований пациентке было настоятельно рекомендовано воздержаться от планирования беременности в связи с высочайшим риском развития как тромботических осложнений, так и акушерских. Пациентке были подробно разъяснены все возможные осложнения и риски в течение всего периода беременности, родов и послеродового периода со стороны матери и плода, но женщина настаивала на желании самостоятельно выносить и родить ребенка, ввиду этого была начата подготовка к предстоящей беременности. Было рекомендовано начать прием эноксапарина натрия в дозе 0,4 мл, 2 раза в сутки в течение периода планирования беременности, всей беременности, а также послеродового периода с коррекцией дозы под контролем показателя анти-Ха активности. Также, учитывая наличие полиморфизмов генов фолатного цикла, пациентке был назначен прием препаратов фолиевой кислоты и витаминов

группы В в период планирования беременности и в течение I триместра.

С наступлением беременности пациентка продолжала терапию препаратом низкомолекулярного гепарина, доза которого во время I триместра беременности составляла 0,8 мл в сутки, была разделена на 2 приема при постоянном контроле гемостазиограммы. Важно отметить, что уровень Д-димера был стойко повышен в течение I триместра, но показатель анти-Ха активности варьировал в пределах 0,9-1,1, что свидетельствовало об адекватности применяемой дозы. По данным УЗИ I триместра в 10-11 недель беременности: «Размеры эмбриона полностью соответствуют сроку (копчико-теменной размер плода – 41 мм). Сердцебиение регистрируется, 170 ударов в минуту, шевеление активное. Патологии плода не выявлено. Плацента формируется по передней стенке. Матка в нормотонусе». Один раз в 3 месяца пациентка С. проходила ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних и верхних конечностей, ЭХО-КГ и доплерэхокардиографию, которые показали значительную положительную динамику за период наблюдения пациентки в нашей клинике. Скрининги I и II триместров беременности также не выявили никаких отклонений от нормы.

Данные УЗИ в 18 недель беременности: «Размеры плода соответствуют сроку 18 недель. Предполагаемая масса плода – 240 г. Анатомия плода без особенностей, видимой патологии не выявлено. Плацента расположена по передней стенке матки. Толщина увеличена до 26 мм, структура однородная, степень зрелости – 0. Количество околоплодных вод соответствует норме. Пуповина имеет 3 сосуда». По данным доплерометрии гемодинамических нарушений не обнаружено. В течение II и III триместров каждые 2 недели осуществлялся контроль системы гемостаза (агрегация тромбоцитов, анти-Ха активность, парус-тест, РФМК, Д-димер, тромбоэластограмма, АЧТВ). В 19 недель беременности доза эноксапарина натрия была увеличена до 1,2 мл в сутки в связи с активацией системы гемостаза: Д-димер – 2881,6 (норма – до 250 нг/мл), анти-Ха активность – 0,6, а также была начата терапия ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сутки) в связи с повышением агрегации тромбоцитов (с АДФ = 81%, с ристомидином = 87%, норма – до 80% и 90%, соответственно).

Данные УЗИ III триместра (в 29-30 недель): «Размеры плода соответствуют сроку 30 недель 3 дня. Сердцебиение плода ритмичное, 140 ударов в минуту. Видимой патологии плода не выявлено, шевеление активное. Предполагаемая масса плода – 1500 г. Плацента расположена по передней стенке, высоко, толщиной 32 мм, I степени зрелости. Пуповина имеет 3 сосуда. Количество вод нормальное, воды гомогенные. На момент осмотра матка в нормальном тонусе». При доплерометрии признаков нарушения фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока не выявлено. УЗИ и доплерометрия в III триместре проводились каждые 2 недели, по данным которых

также не наблюдалось никаких гемодинамических нарушений; плод на всех этапах беременности соответствовал сроку.

В 37 недель беременности ацетилсалициловая кислота была отменена. Эноксапарин натрия был отменен за сутки до планового оперативного родоразрешения. Через 10 часов после операции пациентка возобновила и продолжила прием препарата (в дозе 0,4 мл 2 раза в сутки) весь послеродовой период.

На сроке 39 недель 5 дней пациентка была родоразрешена в плановом порядке путем операции кесарева сечения. Родился живой, доношенный мальчик (масса тела – 3450 г, рост – 50 см). Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ребенок здоров. Кровопотеря составила 500 мл. Послеродовой период проходил без осложнений. В течение первых 5 дней после родов пациентка получала эноксапарин натрия в дозе 0,6 мл в сутки, далее доза была увеличена до 0,4 мл 2 раза в сутки под контролем дозы (анти-Ха) и с учетом эффективности (уровень Д-димера). Уровень анти-Ха в течение 6 недель послеродового периода был в пределах нормы, уровень Д-димера к 6 неделе соответствовал нормальному значению для небеременных женщин.

## Обсуждение

Поскольку, несмотря на совершенствование и широкое применение ГК, в настоящее время различные тромботические осложнения до сих пор стоят на первом месте в списке побочных эффектов данной категории препаратов, за последнее десятилетие было проведено множество исследований в этом направлении. Было доказано влияние ГК как на отдельные звенья системы гемостаза, так и на коагуляционный фон в целом [2, 12, 13].

Так, прием оральных контрацептивов влияет на функцию тромбоцитов, приводя к их гиперактивности, степень которой зависит от длительности приема препарата. В плазме крови повышаются маркеры тромбоцитарных реакций:  $\beta$ -тромбоглобулин, антигепариновый фактор тромбоцитов, фактор 3 тромбоцитов и тромбоксан  $A_2$ . Хотя, по мнению многих авторов, в процессе приема ГК наблюдается умеренная активация тромбоцитов, но увеличение срока приема данных препаратов более 9 месяцев приводит к прогрессированию агрегации тромбоцитов за счет инициации свертывания крови через тромбоцитарное звено [2, 11, 12].

О влиянии ГК на процесс фибринолиза свидетельствует стойкое повышение уровня PAI-1 уже к третьему месяцу приема препарата и, соответственно, снижение содержания тканевого активатора плазминогена и плазминогена. На изменения в системе фибринолиза на фоне приема ГК также указывает рост содержания продуктов деградации фибрина (Д-димер) и комплексов плазмин-антиплазмин [2].

При длительном приеме ГК наблюдается снижение концентрации естественных антикоагулянтов крови – РС, PS, AT-III. Было установлено, что к третьему месяцу приема ГК их уровень существенно не менялся, но уже

к 9 месяцу наблюдалось значительное снижение антикоагулянтных компонентов системы гемостаза. Кроме того, у женщин, принимающих оральных контрацептивы, наблюдается снижение чувствительности к активированному протеину С [2, 5].

При приеме КОК также наблюдается повышение активности большинства прокоагулянтов крови, включая фибриноген, витамин К-зависимые факторы свертывания – протромбин, VII, IX, X, XII факторы. Степень увеличения содержания этих факторов напрямую зависит от дозы эстрогенов в препарате, а их изолированное увеличение свидетельствует о наличии гиперкоагуляции в отсутствие признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза [2, 11, 12].

Важно отметить, что повышение уровня протромбина в плазме крови при приеме КОК схоже с таковым при наличии генетической тромбофилии, а именно, при мутации фактора II протромбина. Но в отличие от генетической мутации, приобретенное повышение уровня протромбина снижается до нормальных значений после отмены данной категории препаратов. Однако при сочетании этой мутации и приема КОК риск тромботических осложнений возрастает многократно [2, 11].

Протромбин является витамин К-зависимым гликопротеином, синтезируется в печени и является главным фактором в каскадном процессе свертывания крови. В составе протромбиназного комплекса при воздействии фактора Ха протромбин расщепляется, образуя тромбин. Изначально фактор Ха разрывает 2 пептидные связи в молекуле протромбина с образованием фрагмента протромбина F1 + 2 и неактивного протромбина, который в свою очередь преобразуется в активный тромбин при разрыве под действием фактора Ха связи между тяжелой и легкой цепью тромбина. Многие исследования выявляют повышение значений протромбина свыше 115% у пациентов с мутацией протромбина, но функциональные тесты диагностики уровня протромбина не могут считаться полноценными, и в таких случаях рекомендуется проводить диагностику методом ПЦР для выявления мутации гена [7, 14].

В случае приема ГК и наличия мутации протромбина происходит однонаправленное влияние на систему гемостаза. Именно поэтому гормональные контрацептивы во многих ситуациях являются триггерным фактором развития тромботических осложнений при уже существующих нарушениях баланса про- и антикоагулянтных механизмов [2, 5, 15].

## Заключение

В процессе изучения анамнеза пациентки и обследования было выявлено множество факторов риска развития тромбозов, таких как наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза (2 инсульта у отца, инфаркт миокарда в 58 лет у деда, а также варикозное расширение вен нижних конечностей у матери), прием КОК, длительный авиаперелет. По данным

лабораторных исследований было подтверждено наличие генетической формы тромбофилии, а также полиморфизмов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. Таким образом, не возникает сомнений, что данной пациентке категорически противопоказано применение ГК, а авиаперелеты возможны только на фоне применения антикоагулянтной терапии. При своевременном выяснении семейного и тромботического анамнеза, выявлении генетической формы тромбофилии, а также наличия дополнительных факторов риска (курение, ожирение, наличие

инфекционных, онкологических заболеваний и др.) после первого эпизода ТЭЛА и тем более до момента назначения препарата, возможно, удалось бы избежать таких тяжелых тромботических осложнений.

Данный клинический случай еще раз доказывает тот факт, насколько важна своевременная диагностика генетических или приобретенных нарушений системы гемостаза, а также грамотная коррекция доз антикоагулянтов под контролем гемостазиограммы на этапе подготовки и ведения беременности у женщин с высоким риском тромботических осложнений.

## Литература:

1. Trenor C.C., Chung R.J., Michelson A.D. et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011; 127 (2): 347-57.
2. Макацария А.Д., Саидова Р.А. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. *М.: Триада-Х*. 2004: 240 с.
3. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002; 65 (3): 187-96.
4. Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17 (1): 45-50.
5. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацария]. *М.: МИА*. 2011: 1050 с.
6. Bergendal A., Persson I., Odeberg J. et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. 2014; 124 (3): 600-9.
7. Grimes D.A., Stuart G.S., Levi E.E. Screening Women for Oral Contraception: Can Family History Identify Inherited Thrombophilias? *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (4): 889-95.
8. Martinelli I., Taioli E., Bucciarelli P. et al. Interaction Between the G20210A Mutation of the Prothrombin Gene and Oral Contraceptive Use in Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (3): 700-3.
9. Aznar J., Vaya A., Estellés A. et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000; 85 (12): 1271-6.
10. Konecny F. Inherited thrombophilic states and pulmonary embolism. *J Res Med Sci*. 2009; 14 (1): 43-56.
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. *М.: МИА*. 2007: 1064 с.
12. Wiegratz I., Lee J.H., Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception*. 2004; 70 (2): 97-106.
13. Jick H., Jick S.S., Gurewich V. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346: 1589-93.
14. Gourdy P., Bachelot A., Catteau-Jonard S. et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol*. 2012; 73: 469-87.
15. Rott H., Krümpel A., Kappert G. et al. Contraception and thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2009; 29 (2): 193-6.

## References:

1. Trenor C.C., Chung R.J., Michelson A.D. et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011; 127 (2): 347-57.
2. Makatsariya A.D., Saidova R.A. Hormonal contraception and thrombophilic conditions [Gormonal'naya kontracepciya i trombofilicheskie sostoyaniya]. *Moskva: Triada-X*. 2004: 240 s (in Russian).
3. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002; 65 (3): 187-96.
4. Liatsikos S.A., Tsikouras P., Manav B. et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17 (1): 45-50.
5. Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guideline for doctors [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makacariya)]. *Moskva: MIA*. 2011: 1050 s (in Russian).
6. Bergendal A., Persson I., Odeberg J. et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. 2014; 124 (3): 600-9.
7. Grimes D.A., Stuart G.S., Levi E.E. Screening Women for Oral Contraception: Can Family History Identify Inherited Thrombophilias? *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (4): 889-95.
8. Martinelli I., Taioli E., Bucciarelli P. et al. Interaction Between the G20210A Mutation of the Prothrombin Gene and Oral Contraceptive Use in Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (3): 700-3.
9. Aznar J., Vaya A., Estellés A. et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000; 85 (12): 1271-6.
10. Konecny F. Inherited thrombophilic states and pulmonary embolism. *J Res Med Sci*. 2009; 14 (1): 43-56.
11. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic [Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike]. *Moskva: MIA*. 2007: 1064 s (in Russian).
12. Wiegratz I., Lee J.H., Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception*. 2004; 70 (2): 97-106.
13. Jick H., Jick S.S., Gurewich V. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346: 1589-93.
14. Gourdy P., Bachelot A., Catteau-Jonard S. et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol*. 2012; 73: 469-87.
15. Rott H., Krümpel A., Kappert G. et al. Contraception and thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2009; 29 (2): 193-6.

### Сведения об авторе:

Хамани Надин Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: nadinka@list.ru.

### About the author:

Khamani Nadin Moktarovna – Postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: nadinka@list.ru.