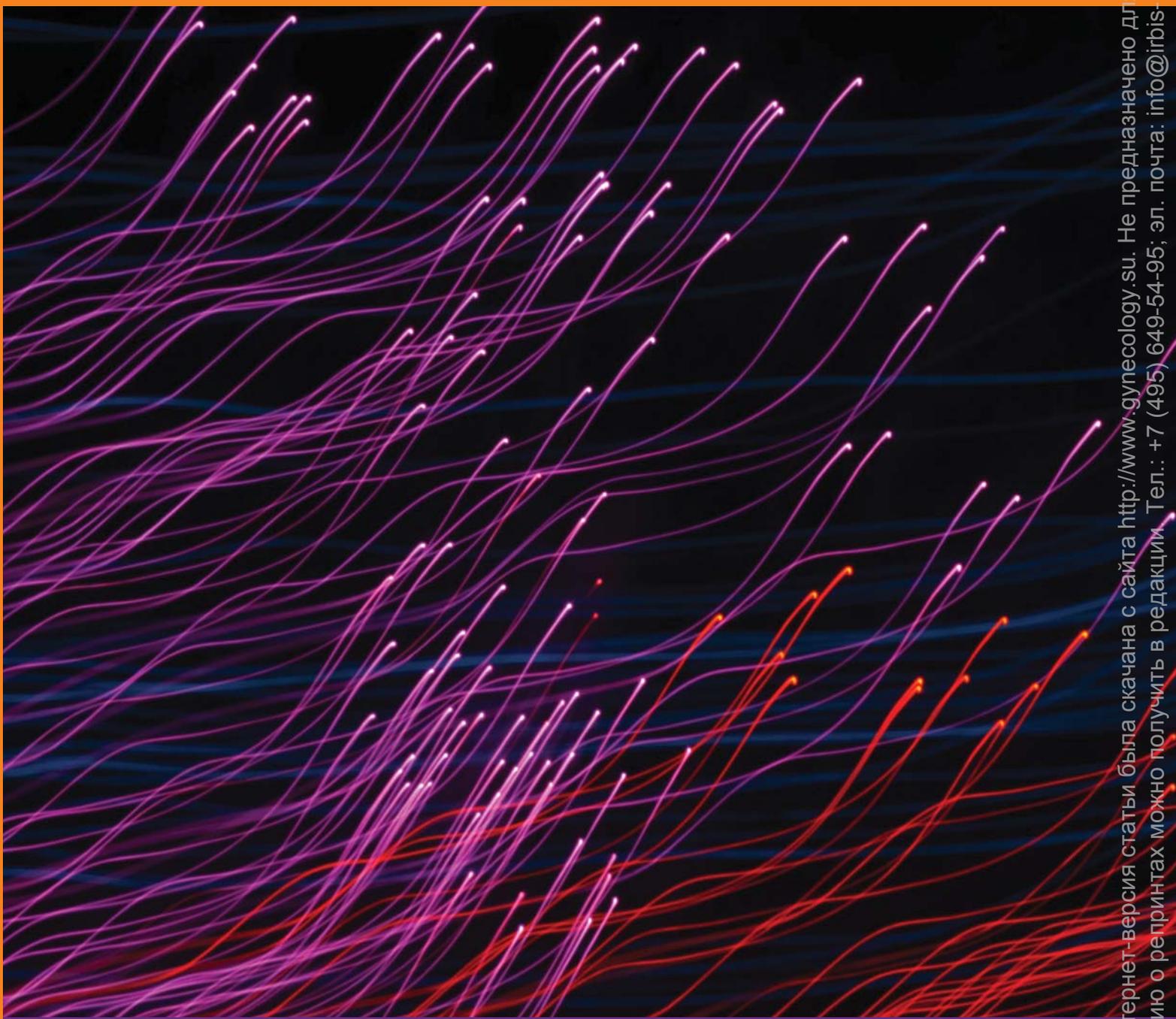


ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Н.М. Пасман^{1,2}, О.В. Чуманова¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2;

² ООО «Клиника профессора Пасман»;
Россия, 630112 Новосибирск, проспект Дзержинского, д. 1/1

Для контактов: Наталья Михайловна Пасман, e-mail: nmpasman@gmail.com

Резюме

Цель исследования: изучение влияния наследственной и приобретенной тромбофилии на развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие женщины 2 групп: основной ($n = 38$) и контрольной ($n = 43$). В основную группу включали пациенток, беременность или роды которых осложнились ПОНРП. В контрольную группу вошли женщины с неотягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, родившие живого доношенного ребенка с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар. Оценивали основные показатели коагулограммы, наличие гипергомоцистеинемии, антифосфолипидного синдрома, полиморфизмов генов гемостаза методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** Было выявлено статистически значимое повышение концентрации фибриногена и D-димера в основной группе. Также было установлено, что аллель А полиморфного локуса G1691A гена V фактора и аллель 4G полиморфного локуса 5G/4G 675 гена ингибитора активатора плазминогена 1 являются факторами риска развития отслойки плаценты. **Заключение.** Наследственная и приобретенная тромбофилия имеют важное значение в развитии ПОНРП.

Ключевые слова: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, наследственная тромбофилия, приобретенная тромбофилия, гиперкоагуляция

Статья поступила: 05.09.2018; в доработанном виде: 23.11.2018; принята к печати: 18.03.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Пасман Н.М., Чуманова О.В. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):29–34. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034.

The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta

Natalya M. Pasman^{1,2}, Olga V. Chumanova¹

¹ National Research Novosibirsk State University; 2 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

² «Professor Pasman clinic» LLC; 1/1 Dzerzhinsky Avenue, Novosibirsk 630112, Russia

Corresponding author: Natalya M. Pasman, e-mail: nmpasman@gmail.com

Abstract

Aim: to study the association between hereditary/acquired thrombophilia and premature detachment of normally located placenta. **Materials and methods.** The participating women were divided into 2 groups: the main group (n = 38) and the control group (n = 43). The main group included women, whose pregnancy or delivery was complicated by premature detachment of normally located placenta. The control group included women without previous obstetric or thrombotic complications, who gave birth to full-term live babies with an Apgar score of 8–10. The key coagulogram parameters, the presence of hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome, and polymorphisms of the hemostasis genes (by real-time polymerase chain reaction) were determined. **Results.** A statistically significant increase in the concentration of fibrinogen and D-dimer was found in patients of the main group. In addition, allele A of the G1691A polymorphic locus of the factor V gene and allele 4G of the 5G/4G 675 polymorphic locus of the PAI-1 gene are risk factors of placental detachment development. **Conclusion.** Hereditary and acquired thrombophilia are significant factors in the development of premature detachment of the normally located placenta.

Keywords: normally located placenta, premature detachment, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia, hypercoagulation

Received: 05.09.2018; **in the revised form:** 23.11.2018; **accepted:** 18.03.2019.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation: Pasman N.M., Chumanova O.V. The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):29–34. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034.

Введение / Introduction

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) представляет собой отделение нормально расположенной плаценты от стенки матки до рождения ребенка (во время беременности или родов в сроке 20 нед и более) и является важной причиной акушерских кровотечений, занимая значительную долю в структуре причин материнской смертности, несмотря на то, что частота ее развития не превышает 1,2 % среди всех беременностей [1, 2].

ПОНРП является полиэтиологическим осложнением, однако наиболее важным звеном в патогенезе являются нарушения в системе гемостаза, которые связаны с наличием наследственной и приобретенной тромбофилии. На фоне тромбофилии происходит нарушение полноценной инвазии трофобласта в эндометрий. Это влечет за собой нарушение плацентации и отсутствие трансформации мышечного слоя артерий,

что в дальнейшем приводит к их спазму и снижению межворсинчатого кровотока [3, 4]. Также развивается повреждение эндотелия с повышением проницаемости сосудов и, в конечном итоге, с нарушением целостности сосудистой стенки [5]. Клиническим проявлением нарушения кровотока в маточно-плацентарных сосудах, происходящего за счет микротромбообразования и развития вазоконстрикции, является развитие ПОНРП.

Диагностика ПОНРП чаще всего основывается на клинической картине, и зачастую единственным способом остановки прогрессирования этого осложнения является родоразрешение. В связи с этим представляется важным определение факторов риска ПОНРП, а также ранних изменений в системе гемостаза, предшествующих отслойке [6, 7]. В дальнейшем необходимо выделение таких женщин в группу высокого риска и патогенетическая профилактика этого осложнения.

Цель исследования: определение роли наследственной и приобретенной тромбофилии в развитии ПОНРП, а также оценка эффективности применения антитромботической терапии для предотвращения повторной отслойки.

Материалы и методы / Materials and methods

Для проведения исследования были выделены 2 группы: основная (n = 38) и контрольная (n = 43). В основную группу включали пациенток, беременность или роды которых осложнились ПОНРП. В контрольную группу вошли женщины с неотягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, родившие

живого доношенного ребенка с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар.

Диагностику антифосфолипидного синдрома (АФС) проводили согласно критериям, сформулированным на VIII Международном симпозиуме по антителам к фосфолипидам в Саппоро (Япония) [8] с дополнениями S. Miyakis с соавт. [9] (табл. 1).

В группах женщин оценивали основные показатели свертывающей и противосвертывающей системы крови, наличие гипергомоцистеинемии, полиморфизмов генов гемостаза и АФС.

Полиморфизмы генов гемостаза определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии конкури-

Таблица 1. Клинические и лабораторные критерии диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС).

Table 1. Clinical and laboratory criteria of the antiphospholipid syndrome diagnosis.

Диагностические критерии АФС	Клинические и лабораторные признаки
Клинические	<p>1. Сосудистые тромбозы Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза сосудов малого диаметра в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием, или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено изменениями сосудистой стенки без наличия значительного воспаления.</p> <p>2. Акушерская патология</p> <ul style="list-style-type: none"> • Один или более необъяснимых случаев гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода должны быть документированы на УЗИ или непосредственно исследованием плода), или • Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности, или • Три или более необъяснимых последовательных аборта до 10 нед беременности с исключением гормональных нарушений и анатомических дефектов у матери, хромосомных причин у отца и матери.
Лабораторные	<p>1. Умеренный или высокий уровень антител к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, выявляемые 2 раза в течение 12 нед с помощью стандартного иммуноферментного метода для β_2-гликопротеин-I-зависимых антител к кардиолипину.</p> <p>2. Умеренный или высокий уровень антител к β_2-гликопротеину-I класса IgG и/или IgM в сыворотке крови, выявляемые 2 раза в течение 12 нед с помощью стандартного иммуноферментного метода.</p> <p>3. Позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) в плазме в 2 или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 нед, причем этот антикоагулянт должен определяться согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам) по следующим этапам:</p> <ul style="list-style-type: none"> • установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время, текстариновое время; • невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной донорской плазмой; • укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов; • исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови).
Условия постановки диагноза	<p>Определенный АФС диагностируется при наличии 1 клинического и 1 серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 нед или более 5 лет выявляются антифосфолипидные антитела без клинических проявлений или клинические проявления без антифосфолипидных антител. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличием и • отсутствием факторов риска тромбозов.

рующих зондов из наборов TaqMan (LifeTechnologies, Thermo Fisher Scientific, США).

Полученные результаты обрабатывали методами параметрической и непараметрической статистики. Для оценки соответствия распределения показателей закону нормального распределения был использован критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения статистическую обработку проводили с помощью критерия Стьюдента, а в случае ненормального распределения использовали U-критерий Манна–Уитни. Для определения значимости различий среди качественных показателей применяли χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Основные показатели коагулограммы представлены в **таблице 2**. Все показатели оценивали в III триместре беременности.

Статистически значимые различия между группами выявлены для концентраций фибриногена ($p = 0,038$) и D-димера ($p = 0,009$), повышение которых приводит к ПОНРП. D-димер представляет собой фрагмент, образованный в результате распада фибрина, и является маркером тромбообразования. Повышение содержания этих параметров свидетельствует о финальных изменениях в системе свертывания крови, которые предшествуют реализации этих изменений в виде тромботических осложнений.

Достоверных различий в уровне гомоцистеина между группами не выявлено, однако гипергомоцистеинемия наблюдали у 36,8 % пациенток с ПОНРП в анамнезе. У женщин с полиморфизмами генов

ферментов фолатного цикла частота гипергомоцистеинемии была значительно выше и составляла 66,7 %.

Далее было исследовано наличие полиморфизма генов системы гемостаза (**табл. 3**).

Для гена V фактора были обнаружены статистически значимые различия между основной и контрольной группами в частотах встречаемости аллелей ($\chi^2 = 5,84$; $p = 0,03$). Мутация этого гена (мутация Лейдена) заключается в точечной замене гуанина на аденин в позиции 1691, что приводит к резистентности V фактора к расщепляющему действию протеина C, в результате чего уменьшается скорость инактивации протромбиназного комплекса и возрастает количество тромбина [10]. Мутация Лейдена является важнейшей генетической тромбофилией. Гетерозиготное носительство этой мутации ассоциируется с 5–10-кратным риском возникновения тромботических осложнений при отсутствии других факторов риска, а гомозиготное – с 50–80-кратным риском [11, 12].

Для гена ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) статистически значимые различия между группами наблюдали в распределении аллелей ($\chi^2 = 4,81$; $p = 0,03$). Риск развития отслойки плаценты при наличии аллеля 4G увеличивается более чем в 2 раза ($OR = 2,1$; $CI = 1,078–4,142$). Наличие аллеля 4G приводит к увеличению концентрации PAI-1 в крови, что сопровождается снижением активности системы фибринолиза и увеличением содержания фибрина в сосудистом русле, в том числе и в маточно-плацентарных сосудах с развитием гиперкоагуляции [13, 14].

Ассоциаций между остальными полиморфизмами и развитием ПОНРП найдено не было. Однако следует отметить, что у всех пациенток с ПОНРП имелась

Таблица 2. Показатели гемостаза в III триместре у обследованных женщин.

Table 2. Hemostasis parameters in the examined women in the third trimester of pregnancy.

Показатель Parameter	Основная группа Main group (n = 38)	Контрольная группа Control group (n = 43)	p
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	11,0 ± 1,2	11,6 ± 1,1	> 0,05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	5,3 ± 0,9	4,8 ± 1,2	0,038
АЧТВ, с APPT, s	28,9 ± 3,7	29,5 ± 3,5	> 0,05
Плазминоген, % Plasminogen, %	158,1 ± 19,6	152,0 ± 18,8	> 0,05
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	1,7 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,009
РФМК, мг/100 мл SFMC, mg/dl	9,0 ± 2,3	8,1 ± 1,7	> 0,05

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Note: APPT – activated partial thromboplastin time; SFMC – soluble fibrin monomer complexes.

Таблица 3. Частота встречаемости минорных аллелей в полиморфизмах генов гемостаза у обследованных женщин.**Table 3.** Occurrence of minor alleles in the hemostasis genes polymorphisms in the examined women.

Ген Gen	Белок Protein	Полиморфизм Polymorphism	Частота встречаемости минорного аллеля The minor allele occurrence rate	
			Основная группа Main group n (%)	Контрольная группа Control group n (%)
FII	II коагуляционный фактор (протромбин) Coagulation factor II (prothrombin)	G20210A	2 (2,6)	1 (1,2)
FV	V фактор (Лейден) Factor V (Leiden)	G1691A	5 (6,6)	0 (0)
FVII	VII фактор Factor VII	G10976A	8 (10,5)	10 (11,6)
FBG	Фибриноген Fibrinogen	G455A	17 (22,4)	20 (23,3)
PAI-1	Ингибитор активатора плазминогена 1 Plasminogen activator inhibitor 1	675 5G/4G	32 (42,1)	21 (24,4)
GPIIIa	Тромбоцитарный гликопротеин IIIa Platelet glycoprotein IIIa	T1565C	7 (9,2)	10 (11,6)
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза Methylenetetrahydrofolate reductase	C677T	20 (26,3)	20 (23,3)
MTRR	Метионин-синтаза-редуктаза Methionine synthase reductase	A66G	27 (35,5)	37 (43,0)

комбинация нескольких исследованных полиморфизмов, что подтверждает значение мультигенной формы тромбофилии в развитии осложнений беременности.

АФС был диагностирован у 5,3 % пациенток из основной группы и у 2,3 % из группы контроля. У них наблюдали следующие клинические проявления: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, инфаркт миокарда, синдром потери плода. У всех пациенток с подтвержденным АФС также имелась наследственная тромбофилия.

Кроме того, проводили проспективное наблюдение за 20 пациентками, имевшими ПОНРП в анамнезе, поскольку риск повторной отслойки увеличивается в 20 раз. С прегравидарного этапа наблюдали 6 пациенток, остальных – со срока беременности 6–10 нед. Всем женщинам проводили индивидуально подобранную антиромботическую терапию с учетом нарушений в системе гемостаза. Основой профилактики повторной ПОНРП явились низкомолекулярные гепарины (НМГ) [15]. Большинство пациенток получали НМГ курсами в профилактических дозах, некоторые в

сочетании с антиагрегантами. Одна пациентка, имеющая мутацию Лейдена и подтвержденный случай тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, получала НМГ в непрерывном режиме. Все пациентки были родоразрешены в срок, ПОНРП не наблюдали ни в одном случае.

Заключение / Conclusion

Таким образом, наследственная и приобретенная тромбофилия имеют важное значение в развитии ПОНРП. Было выявлено статистически значимое повышение концентрации фибриногена и D-димера в основной группе. Также было установлено, что аллель A полиморфного локуса G1691A гена V фактора и аллель 4G полиморфного локуса 5G/4G 675 гена PAI-1 являются факторами риска развития отслойки плаценты. Кроме того, показано, что применение антиромботической терапии с ранних сроков беременности у женщин, имеющих в анамнезе ПОНРП, предотвращает ее повторное развитие.

Литература:

- Андреева М.Д. Маркеры тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе и тромбофилией. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(1):63–7.
- Бикмуллина Д.Р., Борисов Ю.В., Зайнулина М.С. К вопросу о профилактике коагулопатических кровотечений при родоразрешении беременных группы высокого риска. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;(6):46–51.
- Корнилова Н.К. Патоморфология ворсин и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003. 26 с.
- Радзинский В.Е., Милованов А.П., Оразмурадов А.А. и др. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2003;(3):21–5.

5. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004;53(4):19–25.
6. Омурбекова М.М. Акушерские исходы у женщин с преждевременной отслойкой плаценты. *Вестник КГМА*. 2013;(2):80–3.
7. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery. *J Perinatal Med*. 2013;41:236–38.
8. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report on an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–11.
9. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
10. Aparicio C., Dahlback B. Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J*. 1996;313:467–72.
11. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозомболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(4):27–36.
12. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. 248 с.
13. Охтырская Т.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.
14. Grant P.J. Polymorphisms of coagulation/fibrinolysis genes: gene environment interactions and vascular risk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(4–5):473–7.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Баймурадова С.М. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике. *РМЖ*. 2005;13(17):1130–8.

References:

1. Andreeva M.D. Thrombophilia markers at women patients with history of fetomaternal disease and thrombophilia. [Markery trombofilii u pacientok s oslozhnennym techeniem beremennosti v anamneze i trombofilie]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015;9(1):63–7. (In Russ.).
2. Bikmullina D.R., Borisov Yu.V., Zainulina M.S. Prophylaxis of coagulopathic bleeding in pregnant patient of high-risk during delivery. [K voprosu o profilaktike koagulopaticeskikh krovotечenij pri dorozrazheshenii beremennyh gruppy vysokogo riska. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010;(6):46–51. (In Russ.).
3. Kornilova N.K. Pathomorphology of the villi and placental bed of the uterus in case of premature detachment of a normally located placenta. [Patomorfologiya vorsin i placentarnogo lozha matki pri prezhdevremennoj otslojke normal'no raspolozhennoj placenty]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2003. 26 s. (In Russ.).
4. Radzinskiy V.E., Milovanov A.P., Orazmuradov A.A. et al. Features of the placenta and placental bed of the uterus with premature detachment of a normally located placenta. [Osobennosti placenty i placentarnogo lozha matki pri prezhdevremennoj otslojke normal'no raspolozhennoj placenty]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003;(3):21–5. (In Russ.).
5. Zainulina M.S. About the pathogenetic mechanisms of premature detachment of a normally located placenta. [K voprosu o patogeneticheskikh mekhanizmah prezhdevremennoj otslojki normal'no raspolozhennoj placenty]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2004;53(4):19–25. (In Russ.).
6. Omurbekova M.M. Obstetric outcomes in women with premature placental abruption. [Akusherskie iskhody u zhenshchin s prezhdevremennoj otslojkoj placenty]. *Vestnik KGMA*. 2013;(2):80–3. (In Russ.).
7. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery. *J Perinatal Med*. 2013;41:236–38.
8. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report on an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–11.
9. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
10. Aparicio C., Dahlback B. Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J*. 1996;313:467–72.
11. Akinshina S.V., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinical picture, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):27–36. (In Russ.).
12. Pizova N.V. Thrombophilia: genetic polymorphisms and cardiovascular accidents. [Trombofilii: geneticheskie polimorfizmy i sosudistye katastrofy]. *Moskva: IMA-PRESS*, 2013. 248 s. (In Russ.).
13. Okhtyrskaya T.A. Optimization of in vitro fertilization program in patients with risk of thrombophilia. [Optimizaciya programmy ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u pacientok s riskom razvitiya trombofilii]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2011. 25 s. (In Russ.).
14. Grant P.J. Polymorphisms of coagulation/fibrinolysis genes: gene environment interactions and vascular risk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(4–5):473–7.
15. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Baimuradova S.M. The use of low molecular weight heparin in thrombophilic conditions in obstetric practice. [Primenenie nizkomolekulyarnogo geparina pri trombofilicheskikh sostoyaniyah v akusherskoj praktike]. *RMZh*. 2005;13(17):1130–8. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Пасман Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, акушер-гинеколог высшей категории, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «НИИГУ»; директор ООО «Клиника профессора Пасман». Тел.: +7(913)9162591. E-mail: nmpasman@gmail.com.

Чуманова Ольга Владимировна – ординатор ФГБОУ ВО «НИИГУ». Тел.: +7(951)3642757. E-mail: chumanova.o@ngs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-8870>.

About the authors:

Natalya M. Pasman – MD, PhD, Professor, Obstetrician-gynecologist, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NNRSU; Director of «Professor Pasman clinic» LLC. Tel.: +7(913)9162591. E-mail: nmpasman@gmail.com.

Olga V. Chumanova – Medical Resident, NNRSU. Tel.: +7(951)3642757. E-mail: chumanova.o@ngs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-8870>.