

ОБЗОР

УДК 618.3-06

**ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ,
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРИОБРЕТЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ
И АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ****Рудзевич А.Ю.***ГОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень,
e-mail: obst_med@mail.ru*

Состояние гемостаза у беременных существенно изменяется. Эти изменения необходимы для нормального и безопасного развития беременности и обеспечения гемостаза в родах, но усиление системы гемостаза у беременных сопровождается 4–5-кратным увеличением риска тромбэмболических осложнений. Кроме того, существуют данные о влиянии тромбофилии на риск: привычного невынашивания, преэклампсии, внутриутробной гибели плода. Статья предназначена для акушеров-гинекологов. В ней публикуется информация клинических исследований и систематических обзоров о влиянии тромбофилии на исходы беременности, а также рекомендации действующих клинических протоколов. Даны рекомендации по диагностике врожденной и приобретенной тромбофилии, оценка риска осложнений при различных типах заболевания. Для понимания акушером-гинекологом изменений в гемостазе, наблюдаемых при тромбофилии, в статье дается краткая информация о биохимических процессах, происходящих при различных тромбофилиях. Показана связь между типом тромбофилии и существующими рисками тромбозов. Даны эпидемиологические данные распространенности тромбофилий и уровень связанного с ними риска венозных тромбэмболических осложнений (ВТЭ). В статье также представлены результаты клинических исследований, оценивающих эффективность применения антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики ВТЭ или профилактики привычного невынашивания. Даны современные представления о доказанной эффективности медикаментозного вмешательства при тромбофилиях, описаны тромбофилии и клинические состояния, при которых лечение тромбофилии у беременных не оправдано.

Ключевые слова: тромбофилия, беременность, гепарин, НМГ, гепарин при беременности, тромбофилия у беременных, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидный синдром у беременных

**CHANGES IN HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH THROMBOPHILIA,
POSSIBILITY OF PREVENTION OF COMPLICATIONS OF PREGNANCY
IN THROMBOPHILIA AND ANTIFOSPOLIPID SYNDROME****Rudzevich A.Yu.***Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: obst_med@mail.ru*

The system of hemostasis in women during pregnancy is activated. This activation is necessary for the normal and safe development of pregnancy and ensuring hemostasis during childbirth, but an increase in the hemostatic system in pregnant women is accompanied by a 4-5 fold increase in the risk of thromboembolic complications. In addition, there is evidence of the effect of thrombophilia on risk: recurrent miscarriage, preeclampsia, fetal death. The article is intended for obstetricians and gynecologists. It publishes information from clinical studies and systematic reviews on the effects of thrombophilia on pregnancy outcomes, as well as recommendations from clinical guidelines. Recommendations on the diagnosis of congenital and acquired thrombophilia, an assessment of the risk of complications in various types of the disease are given. For the obstetrician-gynecologist to understand the changes in hemostasis observed during thrombophilia, the article provides brief information on the biochemical processes occurring in various thrombophilia. The relationship between the type of thrombophilia and the existing risks of thrombosis is shown. Epidemiological data on the prevalence of thrombophilia and the associated risk of venous thromboembolic complications (VTE) have been written. The article also contains the results of clinical studies evaluating the effectiveness of the use of anticoagulants and antiplatelet agents for the prevention of VTE or the prevention of recurrent miscarriage. Described modern ideas about the proven effectiveness of drug intervention for thrombophilia, described thrombophilia and clinical conditions in which the treatment of thrombophilia in pregnant women is not justified.

Keywords: thrombophilia, pregnancy, heparin, lmwh, heparin during pregnancy, thrombophilia in pregnancy, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome in pregnant women

Состояние гемостаза у беременных существенно изменяется. Эти изменения необходимы для нормального и безопасного развития беременности и обеспечения гемостаза в родах, но усиление системы гемостаза у беременных сопровождается 4–5-кратным увеличением риска тромбэмболических осложнений [1, 2]. Внедрение протокола профилактики тромботических

осложнений у беременных позволяет сократить вероятность тромбозов. Однако степень влияния многих форм тромбофилии на риск тромбоза остается неизвестной. Кроме того, данные о влиянии тромбофилии на риск: привычного невынашивания, преэклампсии, внутриутробной гибели плода и в настоящее время противоречивы [3]. В последние годы мы стали свидетелями

повального увлечения всевозможными исследованиями пациентов на наследственные дефекты гемостаза, без учета целесообразности и результатов клинических исследований. Мутаций, связанных с изменениями в гемостазе, так много и они так распространены в популяции, что найти изменения можно фактически у любого пациента. Нередко наличие любой мутации становится основанием для начала существенного лечения.

Цель исследования: дать информацию о наследуемых тромбофилиях и АФС необходимую для акушера-гинеколога, рассказать о целесообразности обследования и необходимости лечения с точки зрения существующих доказательств.

Мутация протромбина

Одна из тромбофилий, которая действительно заслуживает внимания акушера – мутация протромбина. Известно, что сгусток крови образуется за счет формирования полимерных нитей фибрина из находящегося в крови фибриногена. Реакция образования фибрина из фибриногена запускается действием фермента – тромбина (рисунок). Того самого фермента, с повышением концентрации которого принято связывать катастрофическую активацию гемостаза при ДВС синдроме. Тромбин образуется из протромбина. При наличии мутации протромбина (G20210A) синтезируется химически правильный протромбин, но концентрация его в 2–3 раза превышает концентрацию у людей без наличия такой мутации. Так как у человека парный набор хромосом и в каждой парной хромосоме свой ген, то многие мутации проявляются только при наличии измененного гена в обеих хромосомах (гомозиготная форма), так как при наличии одного нормального и одного измененного гена (гетерозиготный вариант) нормальный ген компенсирует недостаток измененного. С мутацией протромбина ситуация иная: так как мутация заключается в усилении производства нормального протромбина, то даже наличие одного гена с указанной мутацией способствует повышению концентрации протромбина в крови. Еще выше концентрация протромбина становится при наличии гомозиготного варианта, когда мутированы оба парных гена. Но в организме существует множество саморегулирующих механизмов и повышение протромбина в обычных условиях компенсируется противосвертывающей и фибринолитической системами.

Мутация Лейдена

Известно, в норме при беременности концентрация некоторых ферментов ко-

агуляции повышается многократно, иногда в 10 раз, и это не приводит к патологическим последствиям за счет активации сдерживающих систем. Но мутации могут подвергнуться и они, поэтому далее речь пойдет о самой известной тромбофилии – мутации Лейдена.

Описанное выше превращение протромбина в тромбин запускается под влиянием факторов свертывания номер 5 и номер 10 (рисунок). Для ограничения этой реакции существует антикоагулянт – «протеин С». Протеин С расщепляет активный фактор 5, таким образом он предотвращает активацию протромбина в тромбин, а значит, ограничивает и образование фибрина. При мутации Лейдена фактор 5 становится устойчивым к действию протеина С, таким образом значительно снижается противосвертывающий (антикоагуляционный) потенциал.

Мутация Лейдена часто обозначается как мутация F5 а мутация протромбина – мутация F2. Анализ на наличие этих двух мутаций входит в любое обследование на наличие тромбофилии.

Мутации F2 и F5 при беременности, эпидемиология и риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ)

Мутация F2 встречается в европейской популяции в гетерозиготном варианте с частотой около 2–3% [4], а среди неевропейского населения данная мутация встречается значительно реже. Если имеется гетерозиготный вариант этой мутации, то риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) у беременных увеличивается в 3–15 раз [5, 6]. Протромбиновая мутация обнаружена при 17% случаев ВТЭ, связанных с беременностью. Большие числа иногда приводят в замешательство при оценке персонального риска ВТЭ, необходимо учитывать что ВТЭ хоть и опасное, но очень редкое осложнение. Персональный риск развития ВТЭ при наличии гетерозиготной мутации протромбина у беременной менее 0,5%, при условии, что у нее не отягощен личный и семейный анамнез [5]. Напротив, при наличии мутации протромбина, сочетающейся с упоминанием о ВТЭ в анамнезе беременной или у ее родственников, риск ВТЭ увеличивается до 10% [5], а если присутствует гомозиготный вариант наследования, если оба аллельных гена у пациента содержат мутацию F2, то риск составляет 2,8%. Если у беременной анамнез отягощен, то персональный риск при гомозиготном типе возрастает до 17%.

Мутация Лейдена (мутация F5) встречается в европейской популяции у 5% насе-

ния, реже у афроамериканцев и азиатов [7]. Наличие ее гетерозиготного варианта увеличивает риск ВТЭ при беременности до 0,3%, а при наличии ВТЭ у беременной или родственников первой степени (в возрасте до 50 лет) риск ВТЭ увеличивается до 10%. Если вариант наследования мутации Лейдена гомозиготный, то персональный риск ВТЭ у беременных составляет 1,5%, а при наличии отягощенного ВТЭ анамнеза у беременных или родственников – 17% [8].

Еще один вариант тромбофилии – сочетание мутации F2 и F5, даже при гетерозиготной форме обеих мутаций риск ВТЭ составляет 4–5%.

При формировании протоколов ведения беременных с тромбофилиями, для удобства, тромбофилии были разделены на тромбофилии высокого риска и тромбофилии низкого риска. В группу высокого риска отнесли тромбофилии с персональным риском ВТЭ более 1% (у беременных с неотягощенным семейным и личным анамнезом). Чтобы познакомиться с этой группой, нам необходимо разобрать еще один вариант тромбофилии – дефицит антитромбина – 3 (АТ-III).

Дефицит АТ-III

Мы уже обсуждали, что тромб формируется при превращении фибриногена в фибрин, и эту реакцию запускает тромбин. Антитромбин является самым мощным антикоагулянтом, главным действием которого является нейтрализация образовавшегося тромбина (рисунок). В отличие от мутаций F2 и F5, каждая из которых связана с поломкой лишь одного гена, было описано около 250 мутаций, которые могут приводить к недостаточности АТ-3, поэтому для выявления этой тромбофилии оценивают дефицит белка в крови, а не наличие мутации в генетическом исследовании. АТ-3 является самым мощным антикоагулянтом, риск ВТЭ при беременности с этой

тромбофилией – 3–7%, а при отягощенном акушерском анамнезе – 40% [7, 9, 10]. Если мутация одного из генов, который приводит к развитию данной тромбофилии происходит в гомозиготном варианте, то обычно это приводит к смерти вскоре после рождения. Дефицит АТ-III является редкой тромбофилией встречающейся у населения с частотой 1:2500.

Тромбофилии высокого риска

К тромбофилиям высокого риска относятся следующие:

- Гомозиготный фактор V Лейден.
- Гомозиготная мутация протромбина G20210A.
- Сочетание гетерозиготной мутации F5 Leiden с протромбиновой мутацией.
- Дефицит антитромбина – III.

При ведении беременных с тромбофилиями высокого риска принято назначать гепарин. Кроме тромбофилий высокого риска есть и список тромбофилий низкого риска, т.е. тромбофилий, выявление которых оказывает влияние на тактику оказания помощи, но персональный риск ВТЭ составляет менее 1%. Для знакомства с ним необходимо познакомиться еще с двумя тромбофилиями, которые не упоминались ранее.

Дефицит протеина С

Выше уже обсуждалось, что для предотвращения тромбозов в организме существуют механизмы, ограничивающие реакцию превращения протромбина в тромбин. Ранее, в описании мутации Лейдена, обсуждался механизм, когда один из активаторов реакции превращения протромбина в тромбин – фактор 5, становится устойчивым к нейтрализующему его протеину С, и это приводит к избыточному образованию тромбина. Может быть и другой вариант тромбофилии, связанный с нарушением этого механизма, он заключается в наследственном дефиците протеина С.

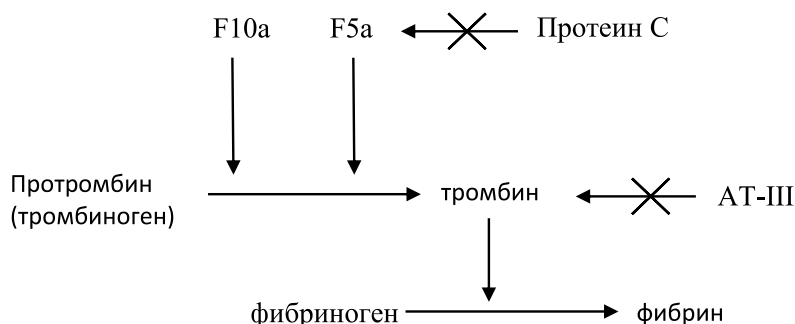


Схема взаимодействия факторов свёртывания и влияния антикоагулянтов

Мутации протеина С встречаются у 0,2–0,3% населения и сопровождается повышением риска тромбоза при беременности в 6–12 раз [7, 10]. У пациентов без наличия ВТЭ в анамнезе ее риск низкий 0,1–0,8%. Пациенты с персональной или семейной историей ВТЭ имеют риск ВТЭ во время беременности – 2–7% [7, 10–12].

Отмечают более 150 вариантов мутации гена, отвечающего за синтез и регуляцию протеина С, обычно встречается гетерозиготный вариант этих мутаций. Гомозиготное наследование чаще не совместимо с жизнью и заканчивается внутриутробной смертью носителя или смертью вскоре после рождения.

Дефицит протеина S

Протеин S, так же как и протеин С и АТ-III, относится к антикоагулянтам. Протеин S является активатором протеина С. Поэтому его дефицит приводит к росту риска тромбозов. При анализе результатов исследования необходимо принимать во внимание, что снижение его активности сопровождается беременностью в норме. Уровень свободного протеина S менее 55% коррелирует с диагнозом тромбофилии у небеременных женщин. Предлагаемые значения для диагностики тромбофилии во время беременности составляют менее 30% во втором триместре и менее 24% в третьем триместре [13].

Дефицит протеина S встречается с частотой 0,03–0,13% [7, 14, 15]. У беременной с неотягощенным тромбозом анамнезом риск ВТЭ составляет 0,1%; при отягощенном анамнезе – 6–7%. Так же как и при дефиците протеина С, известно множество вариантов мутации гена этого протеина, а гомозиготное наследование обычно не совместимо с жизнью и встречается крайне редко.

Тромбофилии низкого риска

Низкорисковые наследственные тромбофилии включают следующее:

- гетерозиготный фактор V Лейден,
- гетерозиготная протромбиновая мутация G20210A,
- дефицит белка S,
- дефицит белка С.

Обратите внимание, что наличие мутации протромбина и мутации Лейдена выявляется проведением генетического исследования и нахождением мутаций генов, отвечающих за эти тромбофилии. Для выявления дефицита АТЗ, протеина С и протеина S проводится биохимическое (а не генетическое) исследование. Это связано с наличием множества вариантов мутаций, приводящих к наличию дефицита этих антикоагулянтов, их невозможно оценить все,

поэтому оценивается конечный белок а не мутация генов.

Кроме врожденных тромбофилий существует еще и приобретенная тромбофилия, которая получила названия антифосфолипидный синдром.

Антифосфолипидный синдром

У небеременных с антифосфолипидными антителами и анамнезом, неотягощенным ВТЭ, риск их развития составляет менее 1% в год [16]. Проспективные исследования демонстрируют риск развития тромбоэмболии, у беременных – 5–12% [17; 18].

Патогенез данного заболевания и механизмы воздействия на гемостаз остаются неизвестными.

Большинство тромбозов при АФС – венозные (65–70%). Нередко тромбозы на фоне АФС возникают в необычных местах (например, сетчатке, подключичной, плечевой артериях) [19]. 4–6% процентов инсультов у здоровых пациентов в возрасте моложе 50 лет относятся к АФС [20, 21]. Волчаночный антикоагулянт и антифосфолипидные антитела часто встречаются у пациентов с системной красной волчанкой.

Обследования на данное состояние лучше проводить у небеременных. Выделяют следующие показания к обследованию:

- Одна или несколько необъяснимых плодных потерь морфологически нормального плода более 10 недель.
- Необъяснимая смерть плода во 2-ом или 3-ем триместре. Развитие тяжелой преэклампсии до 34 нед или тяжелой ЗВУР.
- По крайней мере 3 последовательных необъяснимых выкидыша до 10 недель и отсутствие анатомических или гормональных аномалий у матери при отсутствии у отца или матери хромосомных аномалий.
- История артериального или венозного тромбоза.

Лабораторные критерии включают любое из следующих (эти лабораторные данные должны быть ненормальными, по крайней мере, дважды с интервалом 12 недель) [22]:

- Антикардиолипидный иммуноглобулин G (IgG) или иммуноглобулин M (IgM) антитела, превышающие 99-й перцентили.
- Наличие волчаночного антикоагулянта.
- Antibeta2-glycoprotein IgG или IgM антитела, превышающие 99-й перцентиль.

RCOG предлагает проводить обследования только на наличие антикардиолипидов и волчаночного антикоагулянта, так как при выполнении этих двух методов анализ анти-β2-гликопротеина не является диагностически значимым при наличии результатов двух других исследований [22].

Профилактика ВТЭ у беременных

Рекомендации профилактики ВТЭ у беременных описываются простым алгоритмом, изложенным в RCOG и принятым в РФ [23, 24].

Умеренный риск:

– Однократное ВТЭ в анамнезе, связанное с транзиторными факторами риска, которые отсутствуют в настоящее время и при отсутствии наследственной тромбофилии или других факторов риска.

– Бессимптомная тромбофилия (за исключением: дефицита АТ-III; гомозиготной мутации Лейдена; сочетанной тромбофилией F2 и F5).

Профилактика: Не назначается рутинная профилактика НМГ в течение беременности. Назначается НМГ на 7 дней послеродового периода. При наличии семейного анамнеза или других факторов риска профилактику НМГ продолжают 6 недель.

Высокий риск:

– Многократные ВТЭ в анамнезе или одна ВТЭ без установленного фактора риска.

– ВТЭ в анамнезе при наличии тромбофилии.

– ВТЭ в анамнезе при наличии семейного анамнеза ВТЭ.

– Бессимптомная тромбофилия высокого риска.

Профилактика: В течение беременности и 6 недель послеродового периода назначаются профилактические дозы НМГ.

Очень высокий риск:

– Перенесенный ранее ВТЭ на фоне длительного приема Варфарина.

– Дефицит АТ-III, АФС с ВТЭ в анамнезе.

Профилактика: В течение беременности назначаются НМГ в терапевтических дозах. В течение не менее 6 нед после родов назначаются НМГ или Варфарин в терапевтических дозах.

Сведения, которые необходимо учитывать при профилактике ВТЭ:

– Выявление при обследовании у женщины нетяжелой формы тромбофилии не является показанием к назначению гепарина, если нет дополнительных факторов.

– Аспирин и тем более курантил обычно не назначаются беременным с тромбофилией, так как нет данных РКИ. Курантил не расценивался как препарат превосходящий аспирин по антиагрегационному эффекту. Применение аспирина проводится на фоне АФС в интересах плода, для профилактики плацентарных нарушений.

– Беременные с АФС, не имеющие в анамнезе тромбозов или потерь беременности, не нуждаются в назначении гепарина или аспирина. Беременные, не имеющие в анам-

незе осложнений (потерь беременности, плацентарных нарушений) связанных с АФС, не нуждаются в назначении аспирина.

– Назначение гепаринов в послеродовом периоде проводится с учетом наличия факторов риска, изложенных в «Профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол) – 2014» [24].

Другие тромбофилии, обследование на которые популярно.

Мутации MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы) являются распространенной причиной повышенного уровня гомоцистеина, который ранее был идентифицирован как фактор риска для ВТЭ; однако последние данные указывают, что это слабый фактор риска [25]. Гомозиготность полиморфизма С677Т присутствует у 8–16% европейских популяций, тогда как гомозиготность для полиморфизма А1298С присутствует у 4–6% европейских популяций [26; 27]. Эти мутации не показали увеличения риска ВТЭ. [28].

Большой метаанализ не показал никакой связи между мутациями МТНFR и гипергомоцистеинемией и ВТЭ во время беременности [29]. В этом метаанализе исследований мутация МТНFR не демонстрировала влияние на риск спонтанного выкидыша или на риск привычного невынашивания. В настоящее время АСОG выступает против скрининга мутаций МТНFR или измерения гомоцистеина натошак для оценки тромбофилии во время беременности [30]. Американская ассоциация акушеров-гинекологов выступает и против определения мутации гена *PAI-1* и определения дефицита *протеина Z* и *APO-E*. В настоящее время не существует убедительных данных, доказывающих необходимость их определения. Необходимость введения новых методов диагностики может быть обоснована только результатами качественных клинических исследований, представленных медицинскому сообществу, но не теоретическими обоснованиями. Аналогичную позицию занимают и другие ассоциации, например RCOG, АСОG [22, 30]. В настоящее время большинство акушеров-гинекологов в мире не практикуют обследования на врожденные тромбофилии кроме F2, F5, протеин С и S и АТ-III. Этой позиции соответствует и протокол РОАГ [24].

Назначение гепарина и/или аспирина при невынашивании беременности

Применение гепарина при невынашивании довольно распространено среди акушеров-гинекологов. Метаанализ исследований связи привычного невынашивания с тромбофилией, включающий 31 исследо-

вание [31], нашел связь между некоторыми формами тромбофилии (F5 F2, дефицит протеина S), а при некоторых тромбофилиях (например, МТНFR) связь не была найдена. Не была она найдена и при Ат-3 и дефиците протеина С, но этот результат мог быть связан с малым числом наблюдений. Были и другие подобные исследования, находящие связь между привычным невынашиванием и тромбофилией/гомоцистеинемией [32, 33]. Более поздние анализы не обнаруживали такую связь [34, 35].

Однако для принятия решения о назначении гепарина или аспирина необходимо не столько убедиться в наличии связи между наличием тромбофилии и невынашиванием, сколько доказать возможность снижения риска невынашивания при лечении гепарином/аспирином. В настоящее время наиболее крупные систематические обзоры такой связи не находят.

Систематический обзор Кокрановского сотрудничества включающий в себя 9 РКИ и квазиРКИ с участием 1228 женщин с привычным невынашиванием, не выявил преимуществ от использования гепарина и аспирина при выявлении тромбофилии или без нее [36].

И еще один метаанализ восьми исследований, включающий 483 пациентки с унаследованными тромбофилиями и привычным невынашиванием, не показал никакой пользы низкомолекулярных гепаринов в предотвращении невынашивания беременности [37]. Эта работа отличалась от предыдущей проведенной de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M et.al [36], тем что в нее включались только беременные с тромбофилией, а Кокрановский обзор [36] допускал включение и беременных с привычным невынашиванием без тромбофилии.

Поэтому многие ассоциации не рекомендуют обследовать беременных с привычным невынашиванием на тромбофилию [38, 39], однако обследование на тромбофилию при привычном невынашивании входит в рекомендации RCOG [22] и широко используется практикующими врачами [ACOG-2017]. Важно, что обсуждение идет о применении гепарина у женщин с несколькими потерями в анамнезе и наличием тромбофилии из списка тромботического риска, аргументы в поддержку такой практики спорные. Однако применение гепарина после однократной потери беременности или при наличии нарушенной фоллатного цикла в настоящее время не находят обоснования совсем.

Заключение

Таким образом, возможности диагностики тромбофилии в последние два

десятилетия являются необходимым инструментом врача акушера-гинеколога, однако обследование беременных или женщин, планирующих беременность, должно проводиться в доказанном объеме с дальнейшим взвешенным решением о применении гепарина/аспирина.

Список литературы

1. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2005. Nov 15. V. 143 (10). P. 697–706.
2. Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.* 2008. Apr. V. 6 (4). P. 632–637.
3. Springel E.H. Thrombophilias in Pregnancy. *Medscape* Updated: May 12, 2016 [Электронный ресурс]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2056429-overview#showall> (дата обращения: 12.02.2019).
4. Federman D.G., Kirsner R.S. An update on hypercoagulable disorders. *Arch. Intern. Med.* 2001 Apr 23. V. 161(8). P. 1051–1056.
5. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W., Struve S., Bender H.G., Pillny M., Sandmann W., Zotz R.B. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N. Engl. J. Med.* 2000 Feb. 10. V. 342 (6). P. 374–380.
6. Martinelli I., De Stefano V., Taioli E., Paciaroni K., Rossi E., Mannucci P.M. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb. Haemost.* 2002. May. V. 87 (5). P. 791–795.
7. Franco R.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum. Genet.* 2001 Oct. V. 109 (4). P. 369–384.
8. Biron-Andreani C., Schved J.F., Daures J.P. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. *Thromb/Haemost.* 2006 Jul. V. 96 (1). P. 14–18.
9. Friederich P.W., Sanson B.J., Simioni P., Zanardi S., Huisman M.V., Kindt I., Prandoni P., Büller H.R., Girolami A., Prins M.H. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann. Intern. Med.* 1996. Dec 15. V. 125 (12). P. 955–960.
10. Carraro P. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003 Mar. V. 41 (3). P. 382–391.
11. De Stefano V., Leone G., Mastrangelo S., Tripodi A., Rodeghiero F., Castaman G., Barbui T., Finazzi G., Bizzzi B., Mannucci P.M. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb/Haemost.* 1994 Jun. V. 71 (6). P. 799–800.
12. Conard J., Horellou M.H., Van Dreden P., Lecompte T., Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb. Haemost.* 1990 Apr 12. V. 63 (2). P. 319–320.
13. Paidas M.J., Ku D.H., Lee M.J., Manish S., Thurston A., Lockwood C.J., Arkel Y.S. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J. Thromb. Haemost.* 2005 Mar. V. 3 (3). P. 497–501.
14. Dykes A.C., Walker I.D., McMahon A.D., Islam S.I., Tait R.C. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br. J. Haematol.* 2001 Jun. V. 113 (3). P. 636–641.

15. Goodwin A.J., Rosendaal F.R., Kottke-Marchant K., Bovill E.G. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002 Nov. V. 126 (11). P. 1349–1366.
16. Lim W., Crowther M.A., Eikelboom J.W. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006 Mar 1. V. 295 (9). P. 1050–1057.
17. Lima F., Khamashta M.A., Buchanan N.M., Kerslake S., Hunt B.J., Hughes G.R. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996 Mar-Apr. V. 14(2). P. 131–136.
18. Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J.L., Reading J.C., Scott J.R. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet. Gynecol.* 1992 Oct. V. 80 (4). P. 614–620.
19. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F., Tub N.A., Hunt B.J., Hughes G.R. The management of thrombosis in the anti-phospholipid antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995. V. 322. P. 993–997.
20. Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology.* 1990 Aug. V. 40 (8). P. 1190–1196.
21. Ferro D., Quintarelli C., Rasura M., Antonini G., Viola F. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke.* 1993 Mar. V. 24 (3). P. 368–370.
22. Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – 2011 Last update 2017.
23. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, the Acute Management of (Green-top Guideline No. 37b) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – 2015.
24. Сухих Г.Т., Кириенко А.И., Долгушина Н.В., Пырегов А.В., Филиппова О.С., Белокриницкая Т.Е., Бицалдзе В.О., Гурьянова В.А., Калинина Е.А., Кан Н.Е., Кириушенков П.А., Корнеева И.Е., Леваков С.А., Леонтьев С.Г., Макацария А.Д., Павлович С.В., Рунихина Н.К., Тютюнник В.Л., Федорова Т.А., Ходжаева З.С. Шмаков Р.Г., Явлов И.С. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). 2014.
25. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005 Feb. V. 3 (2). P. 292–299.
26. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N., Many A., Bar-Am A., Jaffa A., Falt G., Lessing J.B. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1999 Jan 7. V. 340 (1). P. 9–13.
27. Peng F., Labelle L.A., Rainey B.J., Tsongalis G.J. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int. J. Mol. Med.* 2001 Nov. V. 8 (5). P. 509–511.
28. McColl M.D., Ellison J., Reid F., Tait R.C., Walker I.D., Greer I.A. Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG.* 2000 Apr. V. 107 (4). P. 565–569.
29. Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D., Walker I.D., Greaves M., Brenkel I., Regan L., Greer I.A. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006 Jan. V. 132 (2). P. 171–196.
30. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 124. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2011.
31. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003. V. 361 (9361). P. 901–908.
32. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A., den Heijer M., Eskes T.K. Hyper-homocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2000. V. 74 (6). P. 1196–1199.
33. Lissalde-Lavigne G., Fabbro-Peray P., Cochery-Nouvellon E., Mercier E., Ripart-Neveu S., Balducchi J.P., Daurès J.P., Perneger T., Quéré I., Dauzat M., Marès P., Gris J.C. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control «NOHA first» study. *J. Thromb. Haemost.* 2005. V. 3(10). P. 2178–2184.
34. Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B., Spong C.Y., Thom E., Wendel G.Jr., Wenstrom K., Samuels P., Cotroneo M.A., Moawad A., Sorokin Y., Meis P., Miodovnik M., O'Sullivan M.J., Conway D., Wapner R.J., Gabbe S.G. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet. Gynecol.* 2005. V. 106 (3). P. 517–524.
35. Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y., Sibai B., Wendel G.Jr., Wenstrom K., Samuels P., Caritis S.N., Sorokin Y., Miodovnik M., O'Sullivan M.J., Conway D., Wapner R.J. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet. Gynecol.* 2010. V. 115 (1). P. 14–20.
36. de Jong P.G., Kaandorp S., Di Nisio M., Goddijn M., Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
37. Skeith L., Carrier M., Kaaja R., Martinelli I., Petroff D., Schleubner E., Laskin C.A., Rodger M.A. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016. V. 127 (13). P. 1650–1655.
38. ACOG 2013 American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians ACOG Practice Bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013. V. 122 (3). P. 706–717.
39. ASRPME, 2012 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2012. V. 98 (5). P. 1103–1111.