

Генетические факторы тромбогенного риска в ассоциации с привычными репродуктивными потерями: необходимость и возможность их коррекции

Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Л.В. Клипова, С.А. Журавлева

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Интерес к роли генетически обусловленных тромбофилий при патологии вынашивания беременности возрос после 1996 года. Сложность изучения данной проблемы заключается в том, что к наследственным факторам риска тромбофилии относят различные клинические состояния, зачастую имеющие разные молекулярно-генетические причины и обуславливающие различные патогенетические процессы. Представлен обзор исследований, касающихся эффективности применения антикоагулянтной терапии в случае доказанной наследственной тромбофилии и невынашивания беременности, а также мнение ассоциаций специалистов разных стран относительно этой темы.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, привычное невынашивание беременности, антикоагулянтная терапия.

Как известно, тромбозы являются существенным фактором смертности и заболеваемости.

Нарушение механизмов свертываемости крови может быть обусловлено генетическими и приобретенными факторами или, что более вероятно, следствием ассоциации первых и вторых.

Так, развитие симптомов наследственной тромбофилии является результатом процесса взаимодействия наследственного фактора и начальных клинических особенностей какого-либо заболевания или специфического состояния организма.

При этом комбинация нескольких наследственных факторов предрасположенности к тромбофилии у конкретного индивида дает картину более ранней манифестации заболевания.

В конце XX столетия началось интенсивное изучение на-

следственных и приобретенных причин тромбофилии, особенно аспекта, касающегося венозных тромбозов.

Интерес к роли генетически обусловленных тромбофилий при патологии вынашивания беременности возрос после 1996 года, что было обусловлено публикацией исследований по изучению наследственных тромбофилий в отношении риска потери беременности среди женщин-европеек [1].

Роль тромботических осложнений во время беременности, которые развиваются вследствие антифосфолипидного синдрома (наследственного и приобретенного), уже давно установлена и соответственно разработана специфическая широко применяемая терапия.

Относительно других видов наследственных тромбофилий и их роли в генезе репродуктивных потерь и способах терапии пока еще ведутся дискуссии.

Причины генетически обусловленной тромбофилии

Сложность изучения данной проблемы заключается в том, что к наследственным факторам риска развития тромбофилии относят различные клинические состояния, зачастую имеющие разные молекулярно-генетические причины и обуславливающие различные патогенетические процессы [2] (табл. 1).

Краткая характеристика установленных наследственных факторов тромбофилии 1. Мутация фактора V системы свертывания крови (Лейденская мутация, резистентность к протеину C)

Как известно, фактор V свертывания крови является составной частью протромбинового комплекса, катализирует

Наследственные факторы риска развития тромбофилии

Таблица 1

Группа факторов	Наименование
Установленные факторы	Фактор V Лейден Протромбин G20210A Дефицит протеина C Дефицит протеина S Дефицит антитромбина
Редкие факторы	Дисфибриногемии Гипергомоцистеинемия
Неустановленные факторы	Высокий уровень факторов VIII, IX, XI, Дефицит плазминогена Тканевой активатор плазминогена Высокий уровень липопротеина A Факторы VII, XII Тромбоцитарный гликопротеин Ингибитор активатора плазминогена Кофактор гепарина II Тромбомодулин

Фактор	Мутации	Тип наследования	Частота гетерозиготного носительства	Повышение риска возникновения тромбозов на протяжении жизни	Эффект мутации
FV	G1691A в гене FV	Аутосомно-доминантный	1–8,5%	8 раз	Резистентность к активированному протеину С
FII	G21210A в гене FII	Аутосомно-доминантный	0,7–6,5%	3 раза	Повышение уровня протромбина плазмы на 30%
Дефицит протеина С	270 мутаций в гене PROC	Аутосомно-доминантный	0,2–0,4%	10–15 раз	Снижение уровня протеина С у гетерозиготных носителей на 30–60%; снижение активности до 40%.
Дефицит протеина S	70 мутаций в гене PROS	Аутосомно-доминантный	0,7%	10 раз	Понижение уровня протеина S на 50%
Дефицит антитромбина III	80 мутаций в гене SERPINC1	Аутосомно-доминантный	0,02–0,05%	25–50 раз	Понижение уровня АТ III на 40–60%

превращение протромбина в тромбин путем разрезания молекулы протромбина в определенных сайтах. Активированный фактор V выполняет роль посредника, на которого направлен механизм инактивации протромбинового комплекса. Механизм инактивации происходит путем разрезания молекулы фактора V активированным протеином С в сайтах: Arg306, Arg506 и Arg679. После чего протромбиновый комплекс распадается [3].

Лейденская мутация гена фактора V свертывания крови характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 1691 (G1691A). Это приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин в позиции 506 (R506Q) белковой цепи. При такой замене фактор V не расщепляется естественным антикоагулянтом протеином С в позиции 506 и становится устойчивым к его действию. Возникает резистентность фактора V к протеину С, в результате период жизни протромбиназы увеличивается, что приводит к образованию большего количества тромбина.

Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Частота носительства мутации Лейден в разных популяциях варьирует от 1% до 8,5%. Среди европейцев – 5–8%. Наиболее часто встречается в Греции, Швеции и Ливане, где частота в отдельных регионах достигает 15%. При этом мутация не выявлена в африканских (чернокожих), китайских и японских популяциях [4].

При мутации фактора Лейден возникает риск тромбозов до 50 лет, почти в 8 раз выше, чем без мутации, а при гомозиготном носительстве – почти в 90 раз [5].

2. Мутация фактора II (протромбин) системы свертывания крови

В 1996 году Poort и соавторы описали мутацию G20210A в гене протромбина. Мутация гена G20210A приводит к увеличению экспрессии гена, в результате чего уровень протромбина может повышаться в 1,5–2 раза. У 87% пациентов с тромбозом уровень протромбина составляет более 1,15 U/ml. Однако риск возникновения тромбозов при наличии дефекта гена протромбина все же ниже, чем при Лейденской мутации [6].

Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Согласно данным 11 центров в разных странах Европы

частота гетерозиготного носительства в разных популяциях колеблется от 0,7% до 6,5%. Причем, самая высокая частота наблюдается в южной части Европы. Среди чернокожих африканцев данная мутация не встречается [5].

3. Дефицит протеина С

Протеин С – естественный антикоагулянт, витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируется в печени в неактивной форме.

Активированный протеин С (APC)-сериновых протеаз, функция которого направлена на инактивацию факторов Va и VIIIa, важный регулятор активности тромбина на поверхности эндотелия. Протеин С активируется в APC при взаимодействии тромбина с тромбомодулином. Активность протеина С усиливается его кофактором – протеином S.

Врожденный дефицит протеина С обусловлен мутацией гена. Известно более 270 мутаций гена, наследуются по аутосомно-доминантному типу. Часто сочетается с мутацией гена FV (примерно в 5% случаев) [5].

Существует 2 формы наследственного дефицита протеина С: снижение количества протеина С, снижение активности при нормальном уровне.

Уровень протеина С у гетерозиготных носителей равен 30–60% от нормы, гомозиготы практически его не синтезируют и умирают очень быстро (внутриутробно или после рождения; проявляются в виде фальшиватной пурпуры).

Уровень активности протеина С менее 40%, а также снижение более чем на 10% за 1 день коррелирует с неблагоприятным прогнозом [7].

Дефицит протеина С встречается среди больных с тромбозами и тромбоэмболиями примерно в 10% случаев.

Частота в популяции 0,2–0,4% [7].

4. Дефицит протеина S

Протеин S – неэнзиматический кофактор протеина С в инактивации факторов Va и VIIIa, имеет свою независимую от протеина С антикоагулянтную активность.

Протеин S, как и протеин С, витамин К-зависимый и синтезируется в печени. В крови он существует в двух формах – свободного протеина S и связанного с протеином комплекса C4 (60–70%). Только свободная форма протеина S является кофактором APC.

Ген протеина S расположен на 3-й хромосоме. На сегодня известно около 70 мутаций гена, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу и являются причиной наследственного дефицита протеина S.

Выделяют две формы наследственного дефицита: снижение уровня свободного протеина, связан в пределах нормы, снижение уровня свободного и связанного протеина [8, 9].

Наследственный дефицит протеина S встречается у 0,7% людей в общей популяции.

Приобретенный дефицит возникает во время беременности, на фоне приема оральных антикоагулянтов, при использовании оральных контрацептивов, у пациентов с патологией печени, у новорожденных, при остром воспалительном процессе.

5. Дефицит антитромбина III

Антитромбин — это основной плазменный белковый фактор, синтезируется в основном в сосудистом эндотелии и клетках печени. Оказывает основное угнетающее (антикоагуляционное) действие на процессы свертывания крови.

Состоит из двух различных функциональных доменов — гепаринсвязывающего и гепаринингибирующего. Это основной плазматический белок в механизме инактивации тромбина (до 75% угнетающей тромбин способности плазмы).

При самостоятельном воздействии инактивация тромбина протекает медленно, по нарастающей. При наличии гепарина процесс инактивации разворачивается очень быстро. Поэтому антитромбин III называют плазменным кофактором гепарина. Но в случае значительного снижения уровня антитромбина III гепарин почти не оказывает своего антикоагулянтного действия.

Антитромбин III также принимает активное участие в инактивации факторов VIIA, IXA, XA, XIA, XIIA. Механизм инактивации посредством антитромбина III состоит в образовании комплекса, в котором происходит необратимое соединение молекулы тромбина и молекулы антитромбина III. Снижение уровня антитромбина III свидетельствует о риске развития тромбоза.

Уровень антитромбина III повышен в следующих случаях: воспалительные процессы, острый гепатит, холестаз, дефицит витамина K, прием антикоагулянтов, тяжелый острый панкреатит, рак поджелудочной железы, менструация, лечение анаболическими препаратами.

Уровень антитромбина III снижен в следующих случаях: врожденный дефицит, атеросклероз, последний триместр беременности, послеоперационный период, заболевания печени (хронические гепатиты, цирроз), острый ДВС-синдром, хроническая печеночная недостаточность, тромбоэмболия, сепсис, длительное введение гепарина, прием пероральных контрацептивов.

У европейского населения частота наследственного дефицита антитромбина III составляет 1:2000–1:5000.

В настоящее время описано до 80 мутаций гена SERPINC1, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Среди больных с тромбоэмболическими осложнениями частота дефицита антитромбина III составляет 3–8% [5].

Наследственный дефицит антитромбина III может быть 2 типов:

– I тип – снижение синтеза антитромбина III как следствие мутации гена;

– II тип – снижение функциональной активности антитромбина III при его нормальной продукции [10].

Патофизиология наследственных тромбофилий и невынашивания беременности

Еще очень ранние исследования показали, что раньше чем через 2 дня после имплантации в трофобласте развиваются лакунарные полости, формируются связи с материнским эндометрием и кровоснабжение дает возможность дальнейшего роста и развития [11]. Это позволяет предположить, что наследственная тромбофилия может играть роль даже на таких ранних стадиях развития, нарушая кровоснабжение и соответственно процесс имплантации [4].

Однако существуют и противоположные данные, гетерозиготность по мутации F5 способствует имплантации. Так, изучение 102 пар мать–ребенок при *in vitro* оплодотворении успешный трансфер был осуществлен в 90% случаев в группе гетерозиготных носителей мутации F5 против 49% в группе негативных по мутации парам. Это можно объяснить каким-то протективным действием мутации F5 в период имплантации [13, 14]. По мнению авторов, парадоксальный протективный эффект генетических дефектов гемостаза при успехе беременности связан с физиологически необходимой гипоксией на ранних сроках, так как избыточное поступление кислорода может оказывать повреждающее влияние на эмбриональном этапе развития [15]. Другой причиной может быть необходимость гиперкоагуляции непосредственно в момент инвазии [11].

Эмбриональный период начинается с 6-й недели гестации, когда эмбрион снабжается кровью от желточного пузыря, роль которого постепенно переходит к плаценте между 8-й и 10-й неделями, и в начале 10-й недели кровоснабжение становится единственным [16]. Поэтому влияние материнской крови на развитие эмбриона к концу этого периода еще не является убедительным. Возможно, в уменьшении влияния на эмбрион материнской крови и заключается протективная роль тромбофилии [4].

Фетальный период начинается с 10-й недели гестации и продолжается до родов. Если тромбофилия является причиной невынашивания в фетальный период, то это, возможно, происходит за счет тромбообразования в маточно-плацентарных сосудах [4].

Результаты исследования по изучению роли протеина S свидетельствуют, что при использовании трансгенной модели

Таблица 3

Рекомендации по тестированию на тромбофилию [22]

Показатель	1-й этап	2-й этап
FV G1691A в гене FV	ДНК-тестирование	–
FII G21210A в гене FII	Анализ функциональной активности протромбина или ДНК-тестирование	ДНК-тестирование
Дефицит протеина C	Анализ функциональной активности протеина C	Общий анализ антигена (ИФА)
Дефицит протеина S	Анализ функциональной активности или свободного антигена	Общий анализ антигена (ИФА)
Дефицит антитромбина	Анализ функциональной активности	Общий анализ антигена (ИФА)

Исследования антикоагулянтной и антитромботической терапии у женщин с наследственными факторами тромботического риска и ПНБ [12]

Авторы	Критерии, которые учитывались	Исключения	Терапия	% живорождений
Ogueh и соавт. (2001)	F5/F2-мутации или дефицит антитромбина, протеина С, S; привычное невынашивание беременности (ПНБ) (2 и более потери до 20 нед или преждевременные роды, внутриутробная задержка роста, венозная или семейная тромбофилия)	АФС	Нефракционированный гепарин 5000 дважды в день с начала позитивного теста на беременность (n=17)	100%; Без лечения – 59%
Carp и соавт. (2003)	Наследственная тромбофилия при ПНБ (3 и более потерь в I-II триместрах)	АФС Венозная тромбоэмболия. Известные причины потерь	Эноксопарин 40 мг (n=37) с начала беременности	Низкомолекулярный гепарин – 70,2%; Без лечения – 43,8%
Gris и соавт. (2004)	F5/F2-мутации или дефицит протеина S; 1 потеря беременности до 10 нед	АФС, потери беременности после 10 нед, венозная тромбоэмболия	Аспирин 100 мг (n=80) Эноксопарин 40 мг с 8-й недели от последних менструаций	Аспирин – 29% Эноксопарин – 86%
Brenner и соавт. (2005) Live ENOX	F5/F2-мутации; ПНБ (3 и более потерь в I триместре, 2 и более потерь во II триместре, 1 потеря во III триместре)	Венозная тромбоэмболия	Эноксопарин 40 мг в день (n=89) Эноксопарин 40 мг дважды в день (n=91) с 5–10-й недели	40 мг – 84,3% 80 мг – 78,3%
Folkeringa и соавт. (2007)	Женщины с дефицитом протеина С, S, которые забеременели во время исследований	Потеря беременности, внематочная беременность	Нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин, или антагонист витамина К в дозах для лечения тромбоэмболии с начала беременности (n=45) Без лечения (n=19)	Лечение – 98% Без лечения – 42%
Kaadoor и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 20 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 80 мг + надропарин 2859 (n=97) Аспирин 80 мг (n=99) Плацебо (n=103) с 6-й недели беременности	Аспирин + надропарин – 69% Аспирин – 61% Плацебо – 67%
Clark и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 24 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 75 мг + эноксопарин 40 мг (n=143) с начала позитивного теста на беременность. Плацебо (n=140)	Аспирин + эноксопарин – 78% Плацебо – 79%
Folkeringa и соавт. (2007)	Женщины с дефицитом протеина С, S, которые забеременели во время исследований	Потеря беременности, внематочная беременность	Нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин или антагонист витамина К в дозах для лечения тромбоэмболии с начала беременности (n=45). Без лечения (n=19)	Лечение – 98% Без лечения – 42%
Kaadoor и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 20 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 80 мг + надропарин 2859 (n=97) Аспирин 80 мг (n=99) Плацебо (n=103) с 6-й недели беременности	Аспирин + надропарин – 69% Аспирин – 61% Плацебо – 67%
Clark и соавт. (2010)	ПНБ (2 и более потери до 24 нед)	АФС, венозная тромбоэмболия, известные причины потери беременности	Аспирин 75 мг + эноксопарин 40 мг (n=143) с начала позитивного теста на беременность. Плацебо (n=140)	Аспирин + эноксопарин – 78%; Плацебо – 79%

на мышцах система протеина С играет существенную роль в «обслуживании» процесса инвазии трофобласта путем усиления жизнеспособности и роста трофобласта [17]. Предполагают, что патофизиологическая роль дефицита протеина С основана на повышении активности тромбина, который, возможно, играет ключевую роль в клеточном взаимодействии и способствует апоптозу трофобласта и нарушает инвазию трофобласта [4].

Отцовские и фетальные тромбофилии: роль в невынашивании беременности

Поскольку кровоток плода связан с материнским, то предполагалось, что родительские и фетальные тромбофилии также могут приводить к утрате беременности [18, 19]. Гипотеза об отцовской тромбофилии не была подтверждена, о чем свидетельствуют проведенные исследования [1, 12]. Кроме того, выполненные Toth и соавторами в 2008 году исследования мутаций в генах F2, FV среди партнеров пациенток с привычными выкидышами также не установили такой связи [12].

В 2007 году Sood и соавторы предложили гипотезу о синергическом эффекте материнских и фетальных протромботических мутаций при невынашивании беременности. Это предположение было основано на мышинной модели, но аналогичных исследований для homo sapiens проведено не было [12].

При этом большое скрининговое исследование проведено среди 85 304 новорожденных на наличие мутаций генов FII, FV не выявило повышения риска невынашивания беременности при гетерозиготном или гомозиготном генотипе по одному из факторов, а также при двойном гетерозиготном генотипе [20, 21] (табл. 3).

Коррекция наследственных факторов тромбогенного риска

Как видно из представленных в табл. 4 данных эффект от применения антикоагулянтной терапии при наличии установленных наследственных факторов тромбофилии все же наблюдается. Однако в связи с отсутствием подобных масштабных исследований пока трудно описать механизм такой терапии при разных видах наследственной тромбофилии.

Руководство по ведению женщин с ПНБ и факторами тромбогенного риска

Соответственно Кокрановскому руководству по ведению женщин с ПНБ и тромбофилией по использованию антикоагулянтной терапии при рецидивирующих самопроизвольных выкидышах у женщин без АФС не существует достоверных данных [12].

Руководство по ведению женщин с ПНБ и тромбофилией (RCOG (Royal College of Obstetricians and

Gynecologists) и ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists))

RCOG Green-top Guideline (№17): по обследованию и лечению женщин с ПНБ рекомендует тестирование на антифосфолипидные АТ; скрининг женщин на наследственные тромбофилии при потерях беременности во II триместре. Рекомендовано применение низких доз аспирина и гепарина для беременных с АФС. Для женщин с наследственной тромбофилией, учитывая недоказанные преимущества применения гепарина при потерях беременности в I триместре, не рекомендуют назначать антикоагулянтную терапию, однако основываясь на единичных рандомизированных исследованиях все же рекомендует применение гепарина во II триместре.

The ACOG practice bulletin on inherited thrombophilia не рекомендует тестирование на наследственные тромбофилии в связи с невыясненными преимуществами антикоагулянтной терапии в таких случаях [12].

Сиднейские диагностические критерии тромбофилии в акушерстве (2006)

- один или более случаев необъяснимой внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й недели;
- один или более эпизодов преждевременных родов морфологически нормального ребенка до 34-й недели беременности из-за тяжелой преэклампсии, эклампсии или плацентарной недостаточности;
- три или более последовательных необъяснимых самопроизвольных аборт при исключении гинекологической патологии, гормональной недостаточности или хромосомных нарушений у родителей.

ВЫВОДЫ

Единого мнения по данным вопросам пока нет. Учитывая имеющиеся сообщения о проведении различных исследований в данном направлении пока не описано широкомасштабных исследований с однородными выборками, что не дает право ни оправдать, ни опровергнуть эффективность скринирующего подхода по определению наследственных тромбофилий.

Однако, по нашему мнению и мнению других исследователей, знание всегда лучше незнания в вопросах особенностей физиологии индивидуума.

Кроме того, в Украине не проводились пока исследования ни просто по определению популяционной частоты вышеописанных полиморфизмов ни в привязке их к невынашиванию беременности. Поэтому только работы такого характера могут дать ответ на вышеизложенные вопросы по диагностике и практическому применению данной группы факторов, что и является целью наших последующих исследований.

Генетичні фактори тромбогенного ризику в асоціації зі звичними репродуктивними втратами: необхідність і можливість їхньої корекції

М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Л.В. Кліпова, С.А. Журавльова

Интерес до ролі генетично зумовлених тромбофілій при патології невиношування вагітності зріс після 1996 року. Складність вивчення даної проблеми полягає в тому, що до спадкових факторів ризику тромбофілії відносять різноманітні клінічні стани, які часто мають різноманітні молекулярно-генетичні причини і зумовлюють різні патогенетичні процеси. Представлено огляд досліджень, що стосуються ефективності застосування антикоагулянтної терапії у випадку доведеної спадкової тромбофілії і невиношування вагітності, а також думка асоціацій спеціалістів різних країн відносно даної теми.

Ключові слова: спадкова тромбофілія, звичне невиношування вагітності, антикоагулянтна терапія.

Genetic thrombogenic risk factors is in association with the recurrent reproductive losses: the necessity and the possibility of their correction

N.P. Veropotvelyan, J.S. Pogulyay, L.V. Klipova, S.A. Zhuravlova

The interest to the role of genetic thrombophilia in the pathology of pregnancy increased after 1996. The complexity of studying this problem lies in the fact that to hereditary thrombophilia risk factors include a variety of clinical conditions, often having different molecular and genetic causes and causing a variety of pathogenic processes. The review of studies on the efficacy of anticoagulant therapy in the case of proven hereditary thrombophilia and recurrent pregnancies loss and the views of professionals associations of different countries regarding the topic.

Key words: hereditary thrombophilia, recurrent miscarriage, anticoagulant therapy.

Сведения об авторах

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30

Погуляй Юлия Сергеевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-19

Клипова Людмила Викторовна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-50

Журавлева Светлана Анатольевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preston F.E. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // The Lancet, 348, 1996. – P. 913–916.
2. Насхлеташвили И.В., Калинина Е.А., Коган Е.А., Донников А.Е. Влияние наследственных и приобретенных тромбофилий на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – № 2. – 20013.
3. Ridker PM, Miletich JP. Ethnic distribution of factor Leiden in 4047 men and women // JAMA. 1997, 277, 23–30 (PubMed).
4. Ridker PM. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss // Ann Intern Med. 128, 1000–3. 1998 [PubMed]
5. Salwa Khan. Hereditary thrombophilia. Thrombosis journal, 2006, 4.
6. Soria JM. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. Blood. 95:2780–5. 2000 [PubMed]
7. Reitsma PH et al. Protein C deficiency: a database of mutation, 1995 update. Thromb Haemost. 1995;73:876 [PubMed]
8. Simmonds RE. Identification of 19 protein S gene mutation in patients with phenotypic protein C deficiency and thrombosis. Blood. 88:4195–204. 1996. [PubMed]
9. Gandrille S. Identification of 15 different candidate causal point mutations and three polymorphisms in 19 patients with protein S deficiency using a scanning method for the analysis of the protein S active gene. Blood. 85:130–8/1995 [PubMed]
10. Ambruso DR. Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecule. Blood. 1982;60:78–83 [PubMed]
11. Herting A.T. A description of 34 human ova within the first 17 days of development. American journal of anatomy, 98. – 1956. – 435–493.
12. Sarah A. Bennett. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. British journal of hematology, 2012, 157, 529–542.
13. Van Dunne F.M. Gender – specific association of the factor V Leiden mutation with fertility and fecundity in a historic cohort. Human reproduction, 2006, 21, 967–971.
14. Van Dunne F.M. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Systematic Review/ 2005/2/CD002859.
15. Ходжаева З.С. Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010;4:26–31.
16. Makikallio K. Yolk sac and umbilicoplacental hemodynamics during early human embryonic development // Ultrasound in obstetrics and Gynecology, 2008, 14, 175–179.
17. Isermann B. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy // Nature Medicine, 2003, 9, 331–337.
18. Dizon-Townson D.S. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction // American journal of obstetrics and Gynecology, 1997, 177, 402–405.
19. Jivraj S et al. Genetic thrombophilic mutation among couples with recurrent miscarriage. Human reproduction, 2006, 21, 1161–1165.
20. Hundsdoerfer P. et al. Homozygous and double heterozygous Factor V Leiden and Factor II genotypes predispose infants to thromboembolism but are not associated with an increase of fetal loss // Thrombosis and Haemostasis, 2003, 46, 628–635.
21. Gris J.C. et al. Case – control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and thrombotic antecedent // Thrombosis and Haemostasis, 1999, 81, 891–899.
22. Selected recommendations of CAP consensus conference XXXVI.

Статья поступила в редакцию 16.10.2013

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЕТСКАЯ И МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ЗАВИСИТ ОТ ТЕМПОВ ЭПИДЕМИИ ОЖИРЕНИЯ

Стремительно развивающаяся эпидемия ожирения среди женщин может увеличивать количество смертей среди беременных и число детей с врожденными дефектами. Например, в США материнская смертность с 1987 по 2009 год увеличилась больше чем в два раза.

Аналогичная ситуация складывается в Австралии. Так, ожирение считается в Квинсленде самым

страшным заболеванием-убийцей, которое можно предотвратить. Сейчас эксперты собирают данные по материнской смертности среди тучных женщин. Одно можно сказать точно: лишний вес и ожирение фиксируются у большего числа беременных женщин, а диабет, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания, вызванные ожирением, – у женщин репродуктивного возраста.

Что касается статистики, то в 2008-2012 годах четверть беременных, попадавших в больницу, имели лишний вес, а 20% страдали ожирением. В целом это выливается в большое число осложнений от наркоза, преждевременные роды, постоперационные осложнения, врожденные дефекты и смерть плода на поздних сроках.

Источник: <http://medkarta.com>