

## ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДЛЕЖАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

© Н.И. Фадеева, О.А. Бельницкая, И.А. Мяделец, Г.В. Сердюк, М.Г. Николаева

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Поступила в редакцию: 04.05.2016

Принята к печати: 30.05.2016

■ Предлежание плаценты сопряжено с высоким риском неблагоприятных исходов для плода и матери. С целью выявления факторов риска формирования полного предлежания плаценты проведен сравнительный анализ клинических и параклинических характеристик у 70 пациенток с предлежанием плаценты к сроку родов, 150 рожениц с благоприятной миграцией во втором триместре исходно предлежащей плаценты, а также 100 рожениц с физиологической плацентацией. Установлено, что наличие в анамнезе гормонально зависимых гинекологических заболеваний ( $p < 0,001$ ), бесплодия ( $p < 0,001$ ), контрацепции внутриматочными средствами ( $p < 0,05$ ), а также гипертензионный синдром ( $p < 0,001$ ), наличие ассоциаций неполноценных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов ( $p < 0,01$ ), вирусов гепатитов В и С ( $p < 0,001$ ) и аутоиммунные процессы ( $p < 0,001$ ) являются факторами риска сохранения полного предлежания плаценты к родоразрешению.

■ **Ключевые слова:** предлежание плаценты; неполноценные аллели генов гемостаза.

## RISK FACTORS OF THE PREVIA PLACENTA FORMATION

© N.I. Fadeeva, O.A. Belnitskaya, I.A. Myadelets, G.V. Serdyuk, M.G. Nikolaeva

State Educational Institution "Altay State Medical University", Barnaul, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):25-31

Received: 04.05.2016  
Accepted: 30.05.2016

■ Placenta previa is associated with a high risk of adverse outcomes for the fetus and mother. The aim of our study was to identify risk factors form a complete placenta previa. A comparative analysis of clinical and paraclinical characteristics of 70 patients with placenta previa in time delivery, 150 women with favorable migration in the second trimester placenta previa at baseline and 100 women with physiological placentation. It was found that a history of hormone-dependent gynecological disorders ( $p < 0.001$ ), infertility ( $p < 0.001$ ), contraceptive intrauterine device ( $p < 0.05$ ), as well as hypertensive syndrome ( $p < 0.001$ ), presence of hemostasis and folate metabolism defective alleles genes associations ( $p < 0.01$ ) hepatitis B and C ( $p < 0.001$ ), and autoimmune processes ( $p < 0.001$ ) are risk factors of conservation of total placenta previa to delivery.

■ **Keywords:** placenta previa; hemostasis defective alleles genes.

Полное предлежание плаценты является самой опасной плацентарной аномалией, поскольку при отсутствии специализированной медицинской помощи неизбежно заканчивается смертью плода и матери. Возможности ультразвуковой диагностики значительно изменили наши представления о формировании этой патологии. Эхоскопический мониторинг продемонстрировал, что предлежание плаценты при сроке 12–13 недель выявляется не менее чем в 20 % случаев, тогда как к сроку родоразрешения полное предлежание плаценты сохраняется не более чем в 0,5–1,0 % случаев [1–6]. Эти наблюдения индуцировали наш поиск факторов, не только способствующих исходному предлежанию хориона, но и факторов, тормозящих благоприятную миграцию во втором триместре исходно предлежащей плаценты.

Отягощенность гинекологического и акушерского анамнезов является доказанным фактором риска патологической плацентации. Эндокринные, иммунные и сосудистые нарушения, обусловленные соматическими заболеваниями, приводят к формированию плацентарной дисфункции. Причиной глубоких гемодинамических нарушений в плаценте, помимо гипертензионного синдрома, являются тромбофилические состояния, роль которых в генезе патологии беременности трудно переоценить [4, 7–12]. В нарушении равновесия гемостатических реакций при беременности определенную роль играют ряд мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих факторы системы гемостаза и метаболизма фолатов: фактор V Лейден — FV (G506A), протромбин FII (20210G/A), ген метилентетрагидрофолатредук-

тазы — *MTHFR* (C677/T), ингибитор активатора плазминогена типа 1 — *PAI-1* (675 4G/5G), связь которых с предлежанием плаценты не была изучена [13–16].

Целью нашего исследования было выявление факторов риска формирования исходного предлежания плаценты, его сохранения к сроку родоразрешения и неблагоприятных исходов для матери и плода.

Для достижения поставленной цели мы наблюдали 220 беременных с полным предлежанием плаценты, выявленном при первом скрининге УЗИ в 12–13 недель. В зависимости от локализации плаценты к сроку родоразрешения они были разделены на две группы: основная группа представлена 70 пациентками с полным предлежанием плаценты, сохранившимся до срока родоразрешения. Группа сравнения представлена 150 беременными с благоприятной миграцией предлежащей плаценты к сроку родоразрешения. Группа контроля сформирована лотерейным методом из 100 беременных с исходно физиологической плацентацией (рис. 1).

Диспансеризация и родоразрешение беременных проводились согласно федеральным нормативным документам (Приказ МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 года «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»). Эхографическое исследование плода и доплерометрия проводились в соответствии с приказом № 457 МЗ РФ от 28.12.2000 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей». Кроме обязательных для беременных клинических и параклинических обследований, предусмотренных директивными документами,

всем пациенткам в группах сравнения проводилось молекулярно-генетическое тестирование аллелей генов гемостаза, участников гемостатических реакций и метаболизма фолатов методом ПЦР с выявлением точечных мутаций с аллель-специфичными праймерами с использованием реактивов фирмы НПО «Литех» (г. Москва). Определение проводилось по четырем генам, кодирующим компоненты системы гемостаза и фолатного цикла: фактор V Лейден (*FV Arg 506 Gln*), протромбин (*FII 20210 G/A*), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1(675)4G/5G*), метилентетрагидрофолат-редуктаза (*MTHFR C677T*). Материалом для исследования явилась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Все беременные были родоразрешены в условиях клинической базы кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Гистологическое исследование плацент и удаленных оперативным путем послеродовых маток осуществлялось в патологоанатомическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница».

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета прикладной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 6.1, Medcalc 9.1.0.1. Выбор методов статистической обработки зависел от типа случайных величин и поставленной задачи исследования. Были использованы параметрический метод (t-критерий Стьюдента), непараметрические методы (U-критерий Манна – Уитни, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, точный критерий Фишера, z-критерий для долей, коэффициент ранговой корреляции

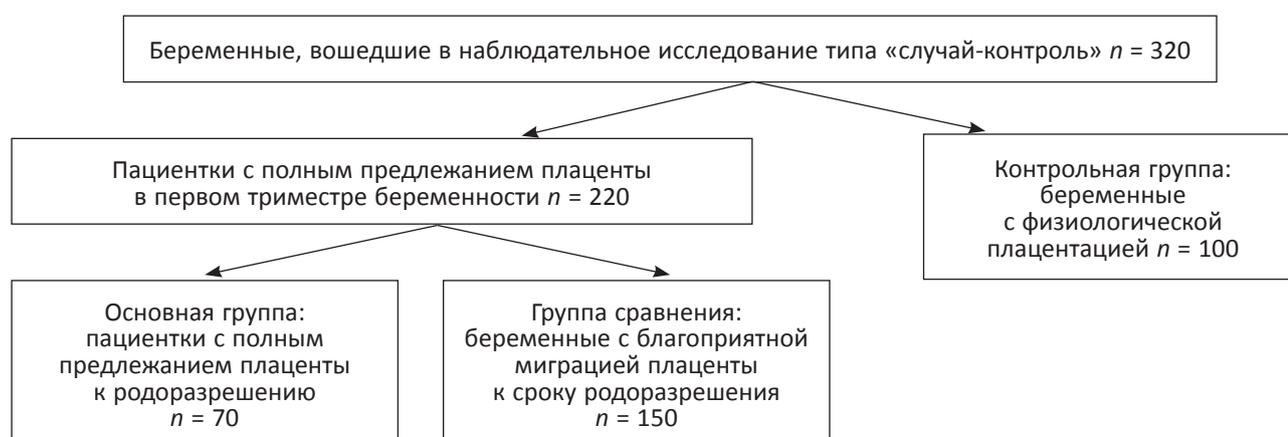


Рис. 1. Формирование групп сравнения в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

Спирмена), вероятностные методы (отношение шансов и относительный риск). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток с центральным предлежанием плаценты (основная группа) был значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем у женщин в группах сравнения и контроля:  $31,9 \pm 1,7$ ,  $27,8 \pm 0,8$  и  $26,7 \pm 1,2$  года соответственно. Пациентки основной группы значимо чаще имели в анамнезе хронические воспалительные и гормонально зависимые заболевания и, как их следствие, бесплодие (табл. 1). Акушерский анамнез (табл. 2) беременных также имел достоверные различия в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты.

Факторами риска формирования предлежания хориона были хронические воспалительные заболевания гениталий (OR = 24,5, CI (5,8–103,4),  $p < 0,001$ ), самопроизвольные (OR = 29,0, CI (3,9–215,8),  $p < 0,001$ ) и искусственные (OR = 4,1, CI (2,1–8,0),  $p < 0,003$ ) аборты, а также рубцы на матке (OR = 15,2, CI (2,0–115,4),  $p < 0,005$ ). Факторами риска сохранения предлежания плаценты до родоразрешения были: гормонально зависимые гинекологические заболевания (OR = 4,3, CI (2,1–8,9),  $p < 0,001$ ), бесплодие (OR = 10,5, CI (4,7–23,3),  $p < 0,001$ ) и контрацепция внутриматочными средствами (OR = 3,4, CI (1,4–8,1),  $p < 0,05$ ).

Экстрагенитальные заболевания встречались у беременных группы сравнения и контрольной группы с идентичной частотой (табл. 3) и не влияли на формирование исходного предлежания хориона. У пациенток с предлежанием

Таблица 1

Гинекологический анамнез беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

Заболевания	Основная группа <i>n</i> = 70 (1)		Группа сравнения <i>n</i> = 150 (2)		Группа контроля <i>n</i> = 100 (3)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хронические воспалительные заболевания гениталий	32	45,7	50	33,3	2	2,0	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Миома матки и эндометриоз	24	34,3	16	10,7	3	3,0	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} = 0,025$
Бесплодие	30	42,8	10	6,6	2	2,0	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0908$

Таблица 2

Акушерский анамнез беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

Характеристики	Основная группа <i>n</i> = 70 (1)		Группа сравнения <i>n</i> = 150 (2)		Группа контроля <i>n</i> = 100 (3)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Первородящие	20	28,6	123	82,0	89	89,0	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0003$ $p_{2-3} = 0,131$
Искусственные аборты	45	64,3	57	38,0	13	13,0	$p_{1-2} = 0,0003$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Самопроизвольные аборты	46	65,7	34	22,7	1	1,0	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Рубец на матке	29	41,4	20	13,3	1	1,0	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0005$

Таблица 3

Экстрагенитальные заболевания у беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

Нозологии	Основная группа n = 70 (1)		Группа сравнения n = 150 (2)		Группа контроля n = 100 (3)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гипертензионный синдром	61	87,1	35	23,3	18	18,0	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,0001$
Эндокринные заболевания, в том числе аутоиммунный тиреоидит гестационный сахарный диабет	31	44,3	14	9,3	6	6,0	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,0001$
Носительство вирусов гепатита В и /или С	25	35,7	2	1,3	1	1,0	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,8$

Таблица 4

Частота встречаемости неполноценных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов и их ассоциации у беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

Ген/аллель	Основная группа n = 70 (1)		Группа сравнения n = 150 (2)		Группа контроля n = 100 (3)		Группы сравнения	p	OR	95 % CL
	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Одиночные неполноценные аллели										
FV G506 → A	4	5,7	9	6,0	5	5,0	1-2	> 0,05		
							2-3	> 0,05		
FII 20210 → A	0	0,0	8	5,3	2	2,0	1-2	> 0,05		
							2-3	> 0,05		
MTHFR C677T → T	7	10,0	13	8,7	3	3,0	1-2	> 0,05		
							2-3	> 0,05		
PAI-I 675 → 4G	14	20,0	14	9,3	5	5,0	1-2	< 0,05	2,4	1,1-5,4
							2-3	> 0,05		
Ассоциации неполноценных аллелей										
PAI-I 675 → 4G / FV G506 → A	15	21,4	8	5,3	0	0	1-2	< 0,01	4,8	1,9-12,1
PAI-I 675 → 4G / MTHFR C677T → T	14	20,0	3	2,0	0	0	1-2	< 0,01	12,3	3,4-44,3
MTHFR C677T → T / FV G506 → A	7	10,0	0	0	0	0	1-2	> 0,05		
FII 20210 → A /PAI- I 675 → 4G/ MTHFR C677T → T	2	2,9	0	0	0	0	1-2	> 0,05		
Всего ассоциаций	38	54,3	11	7,3	0	0	1-2	< 0,01	2,9	2,1-4,1
							2-3	< 0,01	2,7	2,8-3,2

плаценты к сроку родов значимо чаще, чем у беременных групп сравнения и контроля, имели место артериальная гипертензия (OR = 22,2 CI (10,0–49,3),  $p < 0,001$ ), эндокринная патология, преимущественно аутоиммунного генеза (OR = 7,7, CI (3,7–15,9),  $p < 0,001$ ), и носительство вирусов гепатита В и С (OR = 41,1, CI (9,3–18,3),  $p < 0,001$ ).

Наиболее интересные результаты получены нами при оценке встречаемости патологических аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов у беременных в группах сравнения и контроля в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты (табл. 4). Определено, что фактором риска исходного предлежания хориона явилось наличие у беременных ассоциации аномальных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов, которая увеличивала риск первичной патологической плацентации в 2,7 раза (OR 2,7; 95 % CI 2,8–3,2;  $p < 0,01$ ). В свою очередь, при отсутствии благоприятной миграции плаценты к сроку родов достоверно чаще определялись патологическая аллель → 4G гена PAI-1 675 (OR 2,4; 95 % CI 1,1–5,4;  $p < 0,05$ ) и ассоциация аномальных аллелей определяемых генов (OR 2,9; 95 % CI 2,1–4,1;  $p < 0,01$ ), увеличивая риск сохранения предлежания плаценты в 2,4 и 2,1 раза соответственно.

При более детальном рассмотрении носительства патологических аллелей генов гемостаза и обмена фолатов определено, что в группе беременных с предлежанием плаценты к сроку родов из 38 случаев (54,3 %) межаллельных взаимодействий в 31 (81,6 %) выявлено сочетание с аллелью → 4G ингибитора активатора плазминогена типа 1 и в 22 (57,9 %) — наличие патологической аллели → A FV G506 (см. табл. 4). В группе пациенток с физиологической плацентацией ассоциации неполноценных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов отсутствовали.

Все пациентки с предлежанием плаценты были родоразрешены оперативным путем, причем в 92,9 % случаев экстренно по поводу начавшегося кровотечения. Средний срок родоразрешения беременных с полным предлежанием плаценты составил  $33,4 \pm 0,41$  недели. У 32 пациенток, родоразрешенных до 33 недель включительно, аномальные межаллельные ассоциации имели место в 90,6 % случаев (PAI-1-675 → 4G / FV G506 → A — 31,3 % (10); PAI-1-675 → 4G / MTHFR C677T → T — 43,8 % (14); FV G506 → A / MTHFR C677T → T — 9,4 %

(3) и FII 20210 → A / PAI-1-675 → 4G / MTHFR C677T → T — 6,3 % (2)), тогда как у 38 родоразрешенных в 34 недели и позже — только в 23,7 % случаев (PAI-1-675 → 4G / FV G506 → A — 13,2 % (5) и FV G506 → A / MTHFR C677T → T — 10,5 % (4) ( $p < 0,001$ )). Удаление матки по поводу послеродового кровотечения, не поддающегося консервативной терапии, произведено у 26 пациенток, имевших ассоциации патологических аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов в 92,3 % случаях (PAI-1-675 → 4G / FV G506 → A — в 10 случаях и PAI-1-675 → 4G / MTHFR C677T → T — в 14 случаях). Истинное вращение плаценты при гистологическом исследовании удаленной матки выявлено у 9 пациенток (34,6 %). Все они (100 %) имели комбинации неполноценных аллелей определяемых генов в сочетании с носительством вирусов гепатита В и С в 77,7 % случаев. Перинатальные потери имели место у 7 (10 %) пациенток с предлежанием плаценты. Все матери погибших плодов и новорожденных имели гипертензионный синдром в ассоциации с аномальным аллелем → A FV G169, сочетавшимся в пяти случаях с аллелем → 4G PAI-1-675 и в двух с аллелем → T MTHFR C677T.

Принимая во внимание вышеизложенные результаты нашего исследования, можно предположить, что предлежание хориона в первом триместре, встречающееся с частотой до 20 % случаев, является вариантом нормы, но ассоциировано с повторной беременностью и анамнезом, отягощенным воспалительными заболеваниями гениталий, репродуктивными потерями, искусственными абортами и рубцами на матке после кесарева сечения. У пациенток с гипертензионным синдромом и / или носительством ассоциаций аномальных аллелей генов гемостаза и обмена фолатов при доминирующей частоте встречаемости неполноценного аллеля → 4G PAI-1-675 PAI-1 изначально предлежащие хорионы формируются функционально недостаточными плацентами. Высокая частота угрозы прерывания и гипотрофии плода при предлежании плаценты является клиническим подтверждением ее функциональной недостаточности. Можно предположить, что функциональная несостоятельность исходно предлежащей плаценты у таких пациенток определяет невозможность ее благоприятной миграции к сроку родоразрешения, особенно в условиях поствоспалительных и посттравматических изменений в эндометрии, как следствия крайне отягощенного акушерско-

гинекологического анамнеза. Неизбежное преждевременное старение несостоятельной предлежащей плаценты уже в начале третьего триместра сопровождается формированием нижнего сегмента как фактора, способствующего ее преждевременной отслойке. Вероятно, в условиях гиперкоагуляции, обусловленной гестационной перестройкой, неполноценная инвазия трофобласта, расстройство перфузии плаценты в результате патологической плацентации приводят к гипоксическим изменениям, повреждению эндотелия и реализации коагуляционных свойств белков, кодируемых аномальными аллелями генов гемостаза и метаболизма фолатов, клиническим проявлением которого являются внутриутробная задержка развития плода, преждевременная отслойка предлежащей плаценты. Подтверждением этого предположения является наличие сочетаний аномальных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов в 90,6 % случаев у пациенток с преждевременной отслойкой предлежащей плаценты при сроке до 33 недель включительно, тогда как при кровотечении в более позднем сроке — только в 23,7 % случаев ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, факторами риска формирования предлежащего хориона, наряду с общеизвестными факторами — наличием в анамнезе воспалительных заболеваний гениталий (OR = 24,5, CI (5,8–103,4),  $p < 0,001$ ), самопроизвольных (OR = 29,0, CI (3,9–215,8),  $p = 0,001$ ) и искусственных (ОШ = 4,1, CI (2,1–8,0),  $p < 0,003$ ) аборт — являются рубцы на матке (OR = 15,2, CI (2,0–115,4)  $p = 0,005$ ) и носительство ассоциаций аномальных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов (OR 2,7; 95 % CI (2,8–3,2);  $p < 0,01$ ). Факторами риска сохранения предлежащей плаценты до родоразрешения являются гормонально зависимые гинекологические заболевания (OR = 4,3, CI (2,1–8,9),  $p < 0,001$ ), бесплодие (OR = 10,5, CI (4,7–23,3),  $p = 0,001$ ), контрацепция внутриматочными средствами (OR = 3,4, CI (1,4–8,1),  $p < 0,05$ ), а также особенности соматического здоровья пациентки: гипертензионный синдром (OR = 22,2 CI (10,0–49,3),  $p < 0,001$ ), эндокринные заболевания аутоиммунного генеза (OR = 13,3 CI (3,7–37,9),  $p < 0,001$ ) и носительство вирусов гепатита В и С (OR = 41,1 CI (9,3–18,3),  $p < 0,001$ ), а также наличие патологического аллеля → 4G гена PAI-I-675 (OR 2,4; 95 % CI 1,1–5,4;  $p < 0,05$ ) и ассоциация аномальных аллелей генов гемостаза и обмена фолатов (OR 2,9; 95 % CI 2,1–4,1;  $p < 0,01$ ).

## Литература

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство для врачей. – 4-е изд. – СПб.: СпецЛит, 2007. [Ajlamazjan JK. Neotlozhnaja pomoshh' pri jekstremal'nyh sostojanijah v akusherskoj praktike: ruk. 4th ed. Saint Petersburg: SpecLit; 2007. (In Russ.)]
2. Кирющенков П.А., Белоусов Д.М., Александрина О.А. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в 1-м триместре // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 19–23. [Kirjushhenkov PA, Belousov DM, Aleksandrina OA. Kliniko-laboratornaja i ul'trazvukovaja ocenka, taktika vedenija beremennosti pri razlichnyh formah patologii horiona v 1 trimestre. *Akusherstvo i ginekologija*. 2010;(1):19-23. (In Russ.)]
3. Медяникова И.В. Акушерские и перинатальные аспекты аномальной плацентации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2007. [Medjannikova IV. Akusherskie i perinatal'nye aspekty anomal'noj placentacii. [dissertation]. Perm'; 2007. (In Russ.)]
4. Серов В.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г. Тромбофилия в практике врача акушера-гинеколога. – Новосибирск, 2007. [Serov VN, Pasman NM, Sturov VG. Trombofilii v praktike vracha akushera-ginekologa. Novosibirsk; 2007. (In Russ.)]
5. Bennich G. Placenta percreta treated using anew surgical. *Euro J Obstetric Gynecology Reproduce Biol*. 2005;(1):122-125.
6. Farine D, Peisner DV. Placenta previa – is the traditional diagnostic approach satisfactory. *Clin Ultrasound*. 2005;(1):328-330.
7. Айламазян Э.К., Баранов В., Зайнулина М. Тромбофилия как фактор риска акушерской патологии // Врач. – 2008. – № 10. – С. 97–101. [Ajlamazjan JK, Baranov V, Zajnulina M. Trombofilija kak faktor riska akusherskoj patologii. *Vrach*. 2008;(10):97-101. (In Russ.)]
8. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1999. [Milovanov AP. Patologija sistemy mat'-placenta-plod: ruk-vo dlja vrachej. Moscow: Medicina; 1999. (In Russ.)]
9. Можейко Л.Ф., Тихоненко И.В. Плацентарная недостаточность: этиопатогенез и диагностика // Медицинская панорама. – 2007. – № 5. – С. 11–16. [Mozhejko LF, Tihonenko IV. Placentarnaja nedostatochnost': jetiopatogenez i diagnostika. *Med Panorama*. 2007;(5):11-6. (In Russ.)]
10. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 31–35. [Putilova NV. Trom-

- bofilii i beremennost' prognozirovanie perinatal'nyh oslozhnenij i optimizacija taktiki vedenija. *Akusherstvo i ginekologija*. 2011;(4):31-5.] (In Russ.)
11. Robertson L, Wu O, Langhorne P. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132:171-196. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
  12. Verspyck E, Marpeau L. Thrombophilias and vascular placental pathology. A survey of the literature. *Rev Med Int*. 2005;26(2):103-108. doi: 10.1016/j.revmed.2004.10.001.
  13. Акиншина С.В., Панфилова О.Ю., Макацария Н.А. Значение полиморфизма гена МТНФР С677Т и гипергомоцистеинемии в патогенезе акушерских осложнений // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2. – С. 450. [Akin'shina SV, Panfilova OJ, Makacarija NA. Znachenie polimorfizma gena MTNFR S677T i giperhomocisteinemii v patogeneze akusherskih oslozhnenij. *Vestnik RGMU*. 2006;(2):450. (In Russ.)]
  14. Момот А.П., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Николаева М.Г. Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 1. – С. 49. [Momot AP, Serdjuk GV, Grigor'eva EE, Nikolaeva MG. Geneticheski obuslovlennye trombofilii i nevynashivanie beremennosti. *Tromboz, gemostaz i reologija*. 2012;(1):49. (In Russ.)]
  15. Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thrombosis J*. 2007. Available at: <http://www.thrombosisjournal.com/content> (accessed 04.04.2010).
  16. Carolyn D, Coulam B. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;12(3):322-327. doi: 10.1016/S1472-6483(10)61004-8.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Наталья Ильинична Фадеева* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет». E-mail: nat2fad@hotmail.com.

*Ольга Александровна Бельницкая* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет». E-mail: belnickaya@yandex.ru.

*Ирина Александровна Мяделец* — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения перинатальной диагностики КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края». E-mail: Myad-irina@yandex.ru.

*Галина Валентиновна Сердюк* — д-р мед. наук, старший научный сотрудник Алтайского филиала гематологического научного центра Миздравсоцразвития РФ. E-mail: Gvser@mail.ru.

*Мария Геннадьевна Николаева* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет». E-mail: nikolmg@yandex.ru.

*Natalya I. Fadeeva* MD — Professor, Head Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University "Altai State Medical University". E-mail: nat2fad@hotmail.com.

*Olga A. Belnitskaya* — PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University "Altai State Medical University". E-mail: belnickaya@yandex.ru.

*Irina A. Myadelets* — MD, obstetrician-gynecologist of perinatal diagnostics department KGBUZ "Diagnostic Center of the Altai Territory". E-mail: Myad-irina@yandex.ru.

*Galina V. Serdyuk* — MD, senior researcher of the Altai branch of the Russian Scientific Center of Hematology Mizdravsotsrazvitiya. E-mail: Gvser@mail.ru.

*Maria G. Nikolaeva* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University "Altai State Medical University". E-mail: nikolmg@yandex.ru.