

Тромбофилия в акушерстве и гинекологии (обзор литературы)

Л.А.Озолина, И.А.Лапина, А.О.Нестерова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.Э.Доброхотова)

Гемостатический баланс обеспечивается сложными механизмами взаимодействия коагуляционной, фибринолитической систем, тромбоцитов и сосудистой стенки. Работа Р.Вирхова, опубликованная в 1856 г., положила начало изучению проблемы тромбоза и впервые обосновала его этиопатогенез: замедление скорости кровотока, изменение состава крови, повреждение сосудистой стенки. Дальнейшее развитие учения о тромбозе (за последние 150 лет) значительно изменило наше представление о значении каждого из перечисленных факторов. Обзор освещает данные современной литературы по этой проблеме.

Ключевые слова: тромбофилия, генетический полиморфизм, функциональные изменения гемостаза

Thrombophilia in Obstetrics and Gynecology: a Literature Review

L.A.Ozolinya, I.A.Lapina, A.O.Nesterova

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

Hemostatic balance is provided by complex interactions of the coagulation, fibrinolytic systems, platelets and vascular wall. R.Virhov's work, published in 1856, laid the foundation for the study of the problems of thrombosis and first substantiated its etiopathogenesis: slowing the rate of blood flow, changes in blood, vascular wall damage. Further development of the doctrine of thrombosis significantly changed the idea of the significance of each of these factors. The review describes the recent literature data on this issue.

Key words: thrombophilia, genetic polymorphism, functional changes of hemostasis

До настоящего времени тромбоэмболические осложнения остаются одной из нерешенных проблем медицины. В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 тыс. родов, в структуре материнской смертности тромбоэмболия занимает 6–7-е место, являясь причиной гибели в 0,74–1,06% случаев. При этом данный показатель не имеет устойчивой тенденции к снижению и не отличается стабильностью [1].

В структуре смертности в послеоперационном периоде тромбоэмболические осложнения также занимают ведущее место, и их количество не уменьшается. При этом своевременное назначение патогенетической терапии позволяет в несколько раз снизить риск летальности даже при развившемся, ярко выраженном тромбоэмболическом симптомокомплексе. Таким образом, можно сделать вы-

вод о том, что решение проблемы тромботических осложнений остается одной из первоочередных задач современной гинекологии.

Работа Р.Вирхова (1856 г.) положила начало изучению проблемы тромбоза и впервые обосновала этиопатогенез данного заболевания: замедление скорости кровотока, изменение состава крови, повреждение сосудистой стенки любой этиологии. Дальнейшее развитие учения о тромбозе показало, что компоненты «триады Вирхова» отнюдь не равнозначны и значение каждого из перечисленных факторов до сих пор является предметом дискуссии.

Повреждения стенки сосудов могут быть как структурные (травматические, в результате воздействия провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, компонентов клеточной стенки бактерий, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, таких как липопротеины низкой плотности, холестерин, гомоцистеин), так и функциональные, обусловленные нарушением клеточного метаболизма, истощением энергетических запасов, ингибированием отдельных функциональных систем сосудистой стенки, в частности ее антитромбогенной активности. Повреждение стенок сосудов неизбежно во время операций, в процессе родов. Вместе с тем венозные тромбозы могут возникать и в сосудах с анатомически неизменной стенкой

Для корреспонденции:

Лапина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7

Телефон: (495) 490-0261

E-mail: doclapina@mail.ru

Статья поступила 07.10.2014, принята к печати 10.11.2014

при замедлении в них кровотока, с чем приходится сталкиваться при беременности, а также при росте опухоли, что подтверждается многочисленными современными исследованиями в данной области [2, 3]. Под функциональным повреждением стенки сосудов понимают снижение ее антитромбогенной активности: антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической. Антитромбогенная активность стенки сосудов снижена у больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, злокачественными новообразованиями, при действии на организм экстремальных факторов [4, 5].

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферацию, миграцию клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус. Для обозначения нарушения баланса между медиаторами, способствующими нормальному функционированию эндотелия и обеспечивающими оптимальное течение всех зависимых от эндотелия процессов, был введен термин «эндотелиальная дисфункция». [6]. Кроме того, в течение последних 30 лет эндотелию придается значение нейроэндокринного органа, диффузно рассеянного по всем тканям [7].

После открытия простаглицлина (Moncada S., 1977) — мощного сосудорасширяющего и антиагрегационного агента, синтезируемого в эндотелии, — стало понятно, что при помощи различных веществ эндотелий может изменять тонус подлежащей гладкой мускулатуры [8]. Однако подлинная революция произошла в 1980 г., когда R.F.Furchtgott и J.V.Zawadzski опубликовали в журнале Nature статью о факторе релаксации эндотелия (в 1998 г. данное открытие было удостоено Нобелевской премии) [7]. В 1987 г. S.Moncada блестяще доказал, что данный фактор — это неорганический нитрат, который вызывает не только релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов и макрофагальную активность [9]. С этих открытий началась эра учения об эндотелиальной дисфункции.

По данным О.В.Гомзакова (2003), основными функциями эндотелия являются: регуляция проницаемости сосудов и сосудистого тонуса, ремоделирование сосудов и контроль реакций неспецифического воспаления, иммунная и ферментативная активность, контроль всей системы кровообращения, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз, участие в регуляции гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществление барьерных функций [10].

Нарушения циркуляции крови, особенно венозный застой, создают благоприятные условия для тромбообразования. Наряду с замедлением скорости кровотока для тромбогенеза имеет значение и характер движения крови. Неправильность кровотока, турбулентность крови в местах патологически измененных сосудов (варикозное расширение вен, аневризмы, стеноз) способствуют тромбообразованию. Заслуживает внимания тот факт, что женщины имеют генетическую склонность к развитию варикозной болезни нижних конечностей в 2–3 раза чаще, чем мужчины. Кроме того, у женщин существуют дополнительные факторы риска: более широкий таз с большим перегибом вен конечностей при впадении их в тазовые вены,

переполнение тазовых вен кровью во время менструации. Тонкостенные вены у женщин имеют слабую опору со стороны мягких тканей [11]. Ведущим фактором нарушений является беременность, особенно частые беременности с коротким интервалом. Во время беременности увеличивающийся в 1,5 раза объем циркулирующей крови и нарастающий стаз в системе нижней полых и подвздошных вен приводят к повышению интравенозного давления в 1,5–2 раза. Одновременно с этим, в результате снижения венозного тонуса, происходит дилатация вен, относительная несостоятельность клапанов и значительное замедление кровотока [12, 13].

Проведенные исследования выявили наличие заболеваний сосудов (варикозная болезнь, тромбофлебит поверхностных вен, глубокий венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии) в анамнезе у 41,9% беременных с развившимися венозными тромбоэмболическими осложнениями [14].

Однако значение стаза в возникновении тромбоза остается до сих пор неоднозначным, по-видимому, для прогрессирования тромботического процесса необходимо сочетание нескольких факторов.

Изменение функционального состояния системы гемостаза возникает при повреждении ее регуляторных механизмов, в результате чего появляется повышенная склонность крови к внутрисосудистому свертыванию, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. В 1995 г. для определения состояния системы гемостаза, приводящего к развитию тромбоза, ВОЗ был введен термин «тромбофилия». Клиническая характеристика данного заболевания (которое может быть врожденным и приобретенным), как правило, включает: возраст начала заболевания — до 40–45 лет, частые рецидивы, семейный характер заболевания, необычная локализация, диффузный характер и миграция очагов тромбоза, случаи неонатальных тромбозов неясной этиологии, длительное увеличение *активированного частичного тромбопластинового времени* без видимых причин [15]. При выявлении клинических симптомов тромбофилии для подтверждения данного диагноза и установления ее характера показано проведение полного лабораторного обследования.

Согласно современным представлениям, для возникновения тромбоза необходимо взаимодействие целого ряда факторов как наследственного, так и приобретенного характера. Показано, что носительство определенных генетических дефектов в системе свертывания крови и фибринолиза является одним из неблагоприятных факторов, существенно повышающих риск развития тромбоза [15]. Скрининг таких дефектов помогает на раннем этапе выявить группу риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения пациента.

Приобретенные нарушения функционального состояния гемостаза

Установлено, что в организме здоровых людей концентрация факторов, обеспечивающих нормальный гемостаз, во много раз выше, чем это необходимо для нормального свертывания крови. По этой причине значительные коле-

бания концентрации отдельных факторов свертывающей системы крови могут не приводить к ускорению или замедлению коагуляции крови, и надежный гемостаз сохраняется. В то же время, если предрасполагающие факторы (беременность, прием комбинированных оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия — ЗГТ, травмы, операции, длительная анемизация, онкологические заболевания) возникают у пациентов, имеющих генетические причины тромбофилии, риск тромботических осложнений возрастает многократно.

Генетические причины тромбофилии

Врожденными причинами повышенного тромбообразования могут быть как дефицит в крови естественных антикоагулянтов или недостаточность фибринолитических факторов, так и избыточный уровень прокоагулянтных факторов.

Дефицит антитромбина III

Недостаточность антитромбина III (АТ III) может быть обусловлена наличием одной из 80 известных в настоящее время мутаций в детерминирующих генах, при этом данная аномалия наследуется по аутосомно-доминантному типу.

В практическом здравоохранении в основном приходится сталкиваться с пациентками, имеющими пограничную или потенциальную форму дефицита АТ III, при которых спонтанные тромбозы редки, но легко возникают в результате травм, беременности, после операций, внутривенных инъекций, при иммобилизации конечностей и гипокинезии, приеме противозачаточных препаратов. Указанные состояния ведут к дополнительному снижению уровня АТ III в плазме крови на 10–20%. Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илиофemorальном сегменте. Установлено, что с начала III триместра беременности у здоровых беременных биологическая активность АТ III снижается до 70–80% ее нормального уровня. Усиленное потребление АТ III и прогрессирующее снижение его активности отмечаются при осложнениях беременности, протекающих с острой и подострой формами синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, септическом шоке, эмболии околоплодными водами. Следовательно, даже физиологически протекающий гестационный процесс может стать причиной тромботических осложнений у женщин с уровнем АТ III, не достигающим нижней границы нормы, хотя до беременности эпизодов тромбозов могло и не быть [15].

Тромбофилии, вызванные дефицитом протеинов С и S

Известно более 100 специфических генетических мутаций, которые ведут к недостаточности протеина С. Гомозиготное состояние дефицита протеина С проявляется у новорожденных с молниеносной пурпурой и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Недостаточность протеина С также ассоциируется с тромбозом мелких сосудов. Гетерозиготное состояние дефицита протеина С может в условиях терапии непрямыми антикоагулянтами (антагонистами К) проявиться

тромбозом мелких сосудов кожи и некрозом отдельных ее участков, чаще возникающими в области молочных желез и боковых поверхностей живота. Появление болезненных красных очагов на коже у пациентов, получающих антикоагулянты непрямого действия, позволяет заподозрить дефицит протеина С и является сигналом к срочной отмене данных препаратов [16].

Подобные тромботические осложнения отмечаются и при недостаточности протеина S, которую могут вызывать 70 мутаций генов, исследованных к настоящему времени. Протеин S существует в двух формах: свободный протеин S, который инициирован как кофактор активированного протеина С (составляет около 40% от общего протеина S) и комплекс с С4-связывающим протеином, который не имеет кофакторной активности [15].

Значение полиморфизма G1691A (FV Leiden) в гене фактора V (F5)

Фактор V свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина. Полиморфизм G1691A (FV Leiden) (аминокислотная замена Arg (R) → Gln (Q) в позиции 506, известная также как «лейденская мутация») является показателем риска развития венозных тромбозов. Это точечная (однонуклеотидная) мутация в гене, кодирующем фактор V свертывания крови, придает устойчивость активной форме фактора V к расщепляющему действию специализированного регуляторного фермента, протеина С, что приводит к гиперкоагуляции. Соответственно, риск образования тромбов повышается [17].

Лейденская мутация распространена среди европейских популяций. В настоящее время резистентность к активированному протеину С вследствие такой мутации является наиболее частой причиной наследственной тромбофилии [18]. Следует отметить, что риск развития венозных тромбозов значительно увеличивается, если пациент, кроме лейденской мутации, также имеет аллель Т полиморфизма C677T в гене *MTHFR* [18].

Одни из самых опасных осложнений гормональной контрацепции — тромбозы и тромбоземболии. Многие женщины с данными осложнениями являются гетерозиготными носителями лейденской мутации (генотип G/A). На фоне приема гормональных контрацептивов риск тромбозов у них повышен в 6–9 раз. У женщин, использующих гормональные противозачаточные средства и имеющих гомозиготную лейденскую мутацию (генотип A/A), риск развития тромбоза церебральных синусов повышен более, чем в 30 раз по сравнению с пациентками, не имеющими такой мутации [20].

Недавно были обобщены конечные данные исследования Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin о частоте венозных тромбозов на фоне ЗГТ. В исследовании приняли участие 16 608 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, наблюдавшихся с 1993 по 1998 г. (в течение 5 лет). Наличие лейденской мутации усиливало риск тромбозов при эстроген-гестагенной ЗГТ почти в 7 раз по сравнению с женщинами без этой мутации. Присутствие других генетических мутаций (протромбин 20210A, *MTHFR*, C677T, фактор XIII Val34Leu, *PAI-1* 4G/5G, фактор V HR2) не повышали риск венозных тромбозов при ЗГТ [19].

Значение полиморфизма G20210A в гене протромбина (F2)

Протромбин (коагуляционный фактор II, или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой основания гуанин (G) на нуклеотид аденозин (A) в позиции 20210. Мутация относится к аутосомно-доминантному типу. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена (G/A). Гетерозиготными носителями гена являются 2–3% представителей европейской расы [21].

При исследовании пациентов с семейным анамнезом венозного тромбоза и здоровых пациентов обнаружено, что мутация 20210A гена протромбина приводит к трехкратному увеличению риска венозного тромбоза [22]. Мутация в гене протромбина также является одной из возможных причин врожденных тромбофилий, но функциональные тесты на протромбин (*протромбиновый индекс*, *протромбиновое время*, *международное нормализованное отношение*) не могут быть использованы в качестве полноценных скрининговых тестов. Необходимо проводить молекулярно-генетическую диагностику в целях выявления возможного дефекта гена протромбина. Вариант полиморфизма G/G гена протромбина является вариантом нормы и не оказывает патологического воздействия на систему гемостаза. Частота встречаемости в общей популяции составляет 96–99% [22].

Значение полиморфизма C677T в гене MTHFR

Исследование полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*, или *МТГФР*) имеет прогностическое значение и позволяет определить риск развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, дефектов внутриутробного развития во время беременности из-за нарушения обмена фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии, а также оценить вероятность патологии у потомства [23].

Аутосомно-доминантный тип наследования мутации встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой. Для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей, вероятность возникновения болезни у детей составляет 50%. Полиморфизм гена связан с заменой основания цитозин (C) на тимин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в участке молекулы фермента, ответственного за связывание фолиевой кислоты. У лиц, гомозиготных по данному варианту мутации (генотип T/T), фермент МТГФР проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65%. Вариант T связан с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми, дефектами развития плода, колоректальной аденомой и раком молочной железы и яичников. У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых лекарственных препаратов, используемых в химиотерапии при онкологических процессах, например, метотрексата. Неблагоприятное воздействие варианта T полиморфизма сильно зависит от внешних факторов — низкого содержания в пище фолатов, курения, приема

алкоголя. Прием фолиевой кислоты может значительно снизить риск последствий данного варианта полиморфизма. Гомозиготное состояние T/T в популяции встречается с частотой 10–16%, а гетерозиготная C/T — 56%. Преобладающий генотип в популяции — C/T [24].

Значение полиморфизма в гене SERPINE1, кодирующем PAI-1

Ингибитор активатора плазминогена кодирует белок, который играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза, а также является неотъемлемым компонентом в процессе имплантации плодного яйца.

Ген *PAI-1* (*SERPINE1*) находится на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22). Исследуемый полиморфизм гена был выявлен в промоторной (регуляторной) области гена, представляет собой делецию одного остатка G в положении 675 и известен как полиморфизм 4G/5G. В промоторной области гена *PAI-1* есть участок, который может содержать последовательность либо из 4-х оснований гуанина (4G), либо из 5 оснований гуанина (5G). В результате такой промоторной мутации повреждается сайт связывания с ингибиторами транскрипции, что приводит к повышению уровня транскрипции гена, увеличению концентрации ингибитора активатора плазминогена в плазме крови, понижению уровня плазмина и, соответственно, уменьшению скорости протеолиза фибринового сгустка. Поскольку у человека имеется две копии каждого гена, в популяции возможны 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Таким образом, в крови людей, имеющих вариант 4G/4G, концентрация *PAI-1* значительно выше, чем у людей, имеющих варианты 5G/5G и 5G/4G. Это сопровождается повышением риска тромбообразования, а во время беременности приводит к повышению риска нарушения функции плаценты и невынашивания беременности [25].

Значение полиморфизма G29926C гена тромбоспондина-4 (THBS4)

Тромбоспондины — семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса, синтезируемых различными типами клеток, в том числе эндотелиальными и некоторыми опухолевыми. Они играют важную роль в агрегации тромбоцитов и свертывании крови. Показано, что синтез тромбоспондинов контролируется нормальным белком p53 и часто нарушается в опухолевых клетках с мутантным белком p53 [26]. Один из членов семейства — тромбоспондин-4 (*TSP-4*) — это большой пентасубъединичный гликопротеин с внутренними дисульфидными связями. Тромбоспондин-4 является внеклеточным матриксным белком, принимающим участие в формировании стенок кровеносных сосудов. Мутация 1186G>C в гене тромбоспондина-4 человека представляет собой замену остатка гуанина в положении 1186 на остаток цитозина. Эта мутация сопровождается заменой A-387 → P в полипептидной цепи тромбоспондина-4, что может приводить к повреждению сосудистой стенки, возникновению атеросклеротических изменений и повышенному тромбообразованию [26].

Значение полиморфизма G10976A в гене фактора VII (F7)

Наследственные дефекты генов фактора VII и ферментов, участвующих в превращении витамина K, могут влиять не только на риск возникновения тромбозов и кровоте-

чений, но и на формирование плаценты и плацентарного кровообращения, на риск развития осложнений беременности. Повышение концентрации фактора VII в крови сопровождается повышением риска возникновения таких заболеваний, как инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь. В случае инфаркта миокарда вероятность летального исхода значительно повышается при высоких концентрациях фактора VII в крови. Во время беременности риск осложнений, связанных с нарушением функции плаценты, бывает тем выше, чем выше концентрация фактора VII. Высокие концентрации фактора VII сопровождаются значительным повышением риска развития тромботических осложнений у женщин на фоне гормональной контрацепции и ЗГТ, особенно в сочетании с курением, ожирением и сахарным диабетом [27].

Исследуемая мутация G10976A в гене фактора VII человека представляет собой замену остатка гуанина в положении 10976 на остаток аденина (G10976A), что сопровождается заменой Arg-353 → Gln в полипептидной цепи. Наличие генотипа A/A и G/A ассоциировано с уменьшением концентрации фактора VII в крови на ~50 и ~25% соответственно по сравнению с генотипом G/G. Исследования последних лет показали, что наличие вариантов A/A и G/A значительно снижает риск возникновения и тяжелого исхода инфаркта миокарда и гипертонической болезни. Более частый вариант G/G, наоборот, является дополнительным фактором риска развития сосудистых осложнений [27].

Значение полиморфизма C807T в гене *GPIa* (*ITGA2*)

Гликопротеин Ia является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину [17]. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, гликопротеин Ia играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе. При наличии данного полиморфизма возрастает риск развития артериального тромбоза, инфаркта миокарда и инсульта.

Значение полиморфизма T1565C в гене *GpIIIa* (*ITGB3*)

Гликопротеин IIb/IIIa (интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$) — мембранный белок, димерный интегрин, состоящий из альфа-цепи (α_{IIb}) и бета-цепи (β_3), играет важную роль в агрегации тромбоцитов, является мишенью антитромботических препаратов. Нарушения гликопротеина IIb/IIIa приводят к тромбастении, так называемой болезни Гланцманна. Болезнь Гланцманна является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным характером проявления, характеризуется нарушением гемостаза с тяжелыми рецидивирующими кровотечениями слизистых покровов. Тромбоциты таких больных не связываются с фибриногеном и не способны агрегировать [28].

В случае аутоиммунного нарушения, сопровождаемого выработкой аутоантител против гликопротеина IIb/IIIa, развивается хроническая иммунопатологическая тромбоцитопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa могут использоваться для предотвращения образования в крови тромбов в целях снижения риска развития инфаркта миокарда или инсульта головного мозга [28].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что развитие современной науки, совершенствование лабораторных методов позволили вывести на первый план генетические аспекты возникновения тромботических осложнений как в акушерстве, так и в гинекологии. Это открыло новые возможности для своевременного выявления, профилактического лечения данных осложнений и существенного снижения заболеваемости и смертности у данного контингента больных.

Литература

1. Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.В. О материнской смертности в Российской Федерации в 2012 году (методическое письмо). М., 2013. 37 с.
2. Zwicker J.I. Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis // *Thromb Res.* 2010 Apr. V.125 (Suppl 2). P.S89–91. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70022-0.
3. Jain S., Harris J., Ware J. et al. Platelets: linking hemostasis and cancer // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Dec. V.30 (12). P.2362–2367.
4. Panza J.A., Casino P.R., Badar D.M., Quyyumi A.A. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension // *Circulation.* 1993 May. V.87 (5). P.1475–1481.
5. Calles-Escandon J., Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective // *Endocr Rev.* 2001 Feb. V.22 (1). P.36–52.
6. Айлмазян Э.К., Баранов В.С. Молекулярная медицина — новое направление в акушерстве и гинекологии // *Акуш. и гин.* 2002. №4. С.60–67.
7. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* 1980 Nov.27. V.288 (5789). P.373–376.
8. Moncada S., Higgs E.A., Vane J.R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin x), a potent inhibitor of platelet aggregation // *Lancet.* 1977 Jan 1. V.1 (8001). P.18–20.
9. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* 1987 Jun 11–17. V.327 (6122). P.524–526.
10. Гомзаков О.В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // *Успехи физиол. наук.* 2003. Т.31. №4. С.48–62.
11. Bamigboye A.A., Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24. doi: 10.1002/14651858.CD001066.pub2.
12. Савельев В.С. Флебология. М.: Медицина, 2001. 664 с.
13. Kasiński Z., Sajdak S., Staniszwski R. Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women // *Ginek pol.* 2006 Jun. V.77 (6). P.441–449.
14. Макаров О.В., Озолия Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии. М.: Печатный Город, 2004. 168 с.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА, 2007. 1064 с.
16. Dolan G., Neal K., Cooper P. et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group // *Br J Haematol.* 1994. V.86 (4). P.798–803.
17. Шиффман Ф.Дж. Патопфизиология крови / Пер. с англ. Под ред. Е.Б.Жибуфта, Ю.Н.Токарева. М.—СПб.: БИНОМ—Невский диалект, 2000. 448 с.
18. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики // *Рос. мед. журн.* 1998. Т.6. №3. С.164–167.

19. Huber S., McMaster K.J., Voelkerding K.V. Analytical evaluation of primer engineered multiplex polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism for detection of factor V Leiden and prothrombin G20210A // J Mol Diagn. 2000. V.2 (3). P.153–187.
20. Ceberio I., Alberca I., Montes R. et al. Prevalence of factor V Leiden and the prothrombin variant 20210 GA in patients with arterial thrombosis // 16th Congress on thrombosis and haemostasis, Porto, 2000.
21. Brown K., Luddington R., Williamson D. et al. Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene // Br J Haematol. 1997. V.98. P.907–909.
22. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // Blood. 1996. V.88. P.3698–703.
23. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review // Am J Epidemiol. 2000. V.151 (9). P.862–877.
24. Ogino S., Wilson R.B. Genotype and haplotype distributions of MTHFR 677C>T and 1298A>C single nucleotide polymorphisms: a meta-analysis // J Hum Genet. 2003. V.48 (1). P.1–7.
25. Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance // J Thromb Haemost. 2005. V.3 (8). P.1561–1568.
26. Tarabotti G., Roberts D., Liotta L.A., Giavazzi R. Platelet thrombospondin modulates endothelial cell adhesion, motility, and growth: a potential angiogenesis regulatory factor // J Cell Biol. 1990. V.111 (2). P.765–772.
27. Girolami A., Randi M.L., Gavasso S. et al. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature // J Thromb Thrombolysis. 2004. V.17 (2). P.139–43.
28. Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M. et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis // N Engl J Med. 1996. V.334 (17). P.1090–1094.

Информация об авторах:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
 Телефон: (495) 490-0261
 E-mail: ozolina@yandex.ru

Нестерова Анастасия Олеговна, студентка лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 125367, Москва, Ивановское ш., 7
 Телефон: (495) 490-0261
 E-mail: dr.annesterova@yandex.ru

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РНИМУ им. Н.И.ПИРОГОВА

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Саввина Валентина Алексеевна	Совершенствование системы оказания медицинской помощи новорожденным с хирургической патологией в условиях северного региона (на примере республики Саха (Якутия))	14.01.19 – детская хирургия; 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки)
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – д.м.н., проф. А.Ю.Разумовский; чл.-кор. РАН, д.м.н., проф. Н.В.Полунина. Защита состоялась 20.10.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Тихомиров Александр Александрович	Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей	14.01.10 – кожные и венерические болезни (медицинские науки)
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. Н.Г.Короткий. Защита состоялась 27.10.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.072.10 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		