

Современные проблемы наследственных тромбофилий в системе «женщина-плацента-плод»

Ильина А. Я.^{1,2}, Саркисян Е. А.¹, Комарова А. А.¹, Рогова А. С.¹, Мущерова Д. М.¹, Зизюкина К. С.¹, Мартынов А. А.¹, Ахалова Е. А.¹, Соловьева И. В.^{1,2}, Шумилов П. В.¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»

Тромбофилия — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний и синдромов, характеризующихся повышенной свертываемостью крови и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении, поскольку не имеет клинических проявлений до развития первого тромбоза, что и затрудняет ее диагностику. При этом тромбозы вносят существенный вклад в общую заболеваемость и смертность у детей всех возрастных групп. В настоящее время выявлено множество генетических полиморфизмов, повышающих предрасположенность к тромбообразованию, включая мутации фактора V (мутация Лейдена) и протромбина, а также полиморфизмы генов системы свертывания крови и фолатного цикла. К факторам риска развития тромбоэмболических осложнений также относятся дефицит протеинов C и S и недостаток антитромбина III. У новорожденных детей от матерей с наследственной тромбофилией значительно повышен риск развития гипоксии плода и различных патологических состояний и заболеваний. Наличие и сочетание различных генетических маркеров тромбофилии приводит к развитию гиперкоагуляционного состояния, что увеличивает риск тромбогеморрагических осложнений. Диагностика тромбофилии включает определение в первую очередь факторов тромбогенного риска: постоянных (генетических и/или клинических) и временных (клинических и/или лабораторных). В статье приведены основные генетические маркеры тромбофилии, механизмы её развития и методы диагностики.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбоз, гиперкоагуляция, новорожденные дети, факторы тромбогенного риска, полиморфизмы генов, антифосфолипидный синдром, гемолитико-уремический синдром, гипергомоцистеинемия

Current Issues of Hereditary Thrombophilia in the «Woman- Placenta-Fetus» System

Ilyina A. Ya.^{1,2}, Sarkisyan E. A.¹, Komarova A. A.¹, Rogova A. S.¹, Muscherova D. M.¹, Zizyukina K. S.¹, Martynov A. A.¹, Akhalova E. A.¹, Solovyova I. V.^{1,2}, Shumilov P. V.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Healthcare Department»

Thrombophilia is a heterogeneous group of inherited and acquired diseases and syndromes characterized by increased blood clotting and a high risk of thromboembolic complications. Thrombophilia is not a disease in the generally accepted sense, since it has no clinical manifestations until the first thrombosis, which complicates its diagnosis. At the same time, thromboses make a significant contribution to the overall morbidity and mortality in children of all age groups. Currently, many genetic polymorphisms have been identified that increase the predisposition to thrombosis, including mutations of factor V (Leiden mutation) and prothrombin, as well as polymorphisms of the genes of the blood coagulation system and folate cycle. Risk factors for the development of thrombotic complications also include deficiency of proteins C and S and lack of antithrombin III. Newborns from mothers with hereditary thrombophilia have a significantly increased risk of fetal hypoxia and various pathological conditions and diseases. The presence and combination of various genetic markers of thrombophilia leads to the development of a hypercoagulable state, which increases the risk of thrombohemorrhagic complications. Diagnosis of thrombophilia includes, first of all, the determination of thrombogenic risk factors: permanent (genetic and/or clinical) and temporary (clinical and/or laboratory). The article presents the main genetic markers of thrombophilia, the mechanisms of its development and diagnostic methods.

Keywords: thrombophilia, thrombosis, hypercoagulation, newborns, thrombogenic risk factors, gene polymorphisms, antiphospholipid syndrome, hemolytic uremic syndrome, hyperhomocysteinemia

Для цитирования: Ильина А.Я., Саркисян Е.А., Комарова А.А., Рогова А.С., Мущерова Д.М., Зизюкина К.С., Мартынов А.А., Ахалова Е.А., Соловьева И.В., Шумилов П.В. Современные проблемы наследственных тромбофилий в системе «женщина-плацента-плод». Детские инфекции. 2025; 24(3):59-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-3-59-64

For citation: Ilyina A.Ya., Sarkisyan E.A., Komarova A.A., Rogova A.S., Muscherova D.M., Zizyukina K.S., Martynov A.A., Akhalova E.A., Solovyova I.V., Shumilov P.V. Current Issues of Hereditary Thrombophilia in the «Woman- Placenta-Fetus» System. *Detskie Infektsii=Children Infections*. 2025; 24(3):59-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-3-59-64

Информация об авторах:

Ильина Алла Яковлевна (Ilyina A.), д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); alldoctor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3926-6143>
Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan E.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Комарова Анна Анатольевна (Komarova A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); komarova.anna.09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9808-1931>

Рогова Анастасия Сергеевна (Rogova A.), соискатель, старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); abarserg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6104-6542>

Мущерова Диана Максимовна (Musherova D.), студент Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); diana.musherova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

Зизюкина Карина Сергеевна (Zizyukina K.), студент Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); kzizyukina@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9466-1081>

Мартынов Александр Андреевич (Martynov A.), соискатель, старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); врач-педиатр ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»; nortikus@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1435-0178>

Ахалова Елена Алексеевна (Akhalova E.), соискатель, старший лаборант кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); akhalovae@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8384-226X>

Соловьева Ирина Владимировна (Solovyova I.), заведующий отделением для новорожденных родильного дома филиала ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; <https://orcid.org/0000-0003-0627-9527>

Шумилов Петр Валентинович (Shumilov P.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет); peter_shumilov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

В настоящее время известно множество мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза, повышающих риск тромботических осложнений, относящихся к факторам тромбогенного риска. Тромбофилия, как правило, диагностируется лишь при наличии клинических проявлений в виде тромбозов и/или акушерских осложнений у носителей указанных факторов [1,2,3]. При этом данное состояние значительно увеличивает вероятность развития таких гестационных осложнений, как фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, задержка внутриутробного роста и антенатальная гибель плода [4,5,6]. Также установлено, что в педиатрической практике тромбозы наиболее часто регистрируются у новорожденных детей [7,8,9].

С учетом сохраняющейся социальной значимости тромбофилии и тромбгеморрагических осложнений в современном здравоохранении представляется актуальным провести обзор современной литературы по данной теме.

Цель: представить систематизированный литературный обзор факторов тромбогенного риска, оценить их влияние на течение беременности и здоровье новорожденных. Был проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы. Поиск осуществлялся по ключевым словам «тромбофилия», «тромбоз», «гиперкоагуляция», «тромбофилии у детей», «факторы тромбогенного риска», «полиморфизмы генов», с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, ResearchGate, PLOS Medicine, Springer Science, научной библиотеки eLibrary.RU.

История изучения тромбофилий. В 1965 году О. Эгбергом (О. Egeberg) был впервые описан наследственный дефицит антитромбина III, что стало отправной точкой в изучении роли генетической предрасположенности к возникновению тромбозов. Однако термин «тромбофилия» был введен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (*International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH*) лишь спустя 30 лет, в 1995 году. К тому времени к наследственной тромбофилии уже относили, помимо дефицита антитромбина III, мутации V коагуляционного фактора (мутация Лейдена, *factor V Leiden*) и гена протромбина, дефициты протеинов C и S, а также антифосфолипидный синдром, который стал рассматриваться как приобретенная форма тромбофилии [2, 3]. На тот момент тромбофилия воспринималась как состояние, характеризующееся повышенной склонностью к тромбозам, которые возникали в раннем возрасте у людей с отягощенным семейным анамнезом, а также у тех, кто страдал рецидивирующими тромбозами, тяжесть которых не соответствовала известным провоцирующим факторам [3,10].

Последующие исследования значительно расширили значение термина «тромбофилия», включив в него не только многочисленные полиморфизмы генов, регулирующие систему гемостаза, но и различные группы заболеваний, усиливающие свертываемость крови, к которым относили сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные и инфекционные заболевания, а также последствия воздействия ятрогенных факторов и медикаментозной терапии [2,10]. Это привело к гипердиагностике тромбофилии, вследствие отсутствия четкого разграничения между понятиями «тромбофилия» и «факторы тромбогенного риска» [2,3].

В настоящее время под тромбофилией понимается сочетание факторов тромбогенного риска, проявляющееся в виде тромбгеморрагических осложнений. При этом выявлено большое количество как постоянных (персистирующих), так и временных (транзиторных) факторов тромбогенного риска.

К первой группе относятся мутации и полиморфизмы генов свертывающей системы крови и ферментов фолатного цикла, антифосфолипидный синдром, онкологические заболевания, миелопролиферативные синдромы, ночная пароксизмальная гемоглобинурия. К временным факторам принадлежат беременность и послеродовой период, варикозное расширение вен, инфекционные заболевания, травмы и хирургические вмешательства [2, 4,11].

Еще в середине XIX века Р. Вирховым (R. Virchow) была сформулирована теория, согласно которой для формирования тромбоза необходимо сочетание трех факторов: нарушение тока крови, повреждение сосуда и гиперкоагуляция. Эта теория, известная как «триада Вирхова» позволяет и по настоящий момент объяснить механизмы влияния различных факторов тромбогенного риска на развитие тромбоза [8, 11].

Механизмы гиперкоагуляции, обусловленные генетическими факторами, являются важными и заслуживают более подробного рассмотрения. Согласно отечественным и зарубежным литературным данным наибольшее влияние на формирование тромбгеморрагических осложнений оказывают полиморфизмы генов I, II и V коагуляционных факторов, ингибитора активатора плазминогена (участвующего в фибринолизе), тромбоцитарного рецептора фибриногена и метилентетрагидрофолатредуктазы [1,2,3,5]. Механизмы патологического действия и частота встречаемости данных полиморфизмов представлены в таблице 1 [1,2,3,5,10–18].

Также значимо повышают риск развития тромботических осложнений генетически обусловленные дефициты природных антикоагулянтов — протеинов C и S, а также антитромбина III, патофизиологическое действие которых отражено в таблице 2 [1,2,3,11,12,19].

Тромбгеморрагические осложнения в системе «женщина-плацента-плод», которые играют ключевую роль в диагностике тромбофилии. Известно, что даже во время физиологической беременности система гемостаза женщины претерпевает изменения гиперкоагуляционного характера, направленные на уменьшение кровопотери в родах и послеродовом периоде. Эти изменения связаны с увеличением активности факторов свертывания крови и тромбоцитов, на фоне снижения активности фибринолиза и антикоагулянтов [6,20]. При этом сочетание физиологической гиперкоагуляции у беременных женщин с постоянными факторами тромбогенного риска увеличивает риск развития тромбозов в 4,5 раз, а также значительно повышает вероятность акушерских осложнений [3,6,11].

По данным отечественных и зарубежных авторов, наличие генетических маркеров тромбофилии значительно увеличивает риск развития таких акушерских осложнений, как преэклампсия, задержка внутриутробного развития, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, самопроизвольный выкидыш и антенатальная гибель плода [5,6,11].

При этом значимыми факторами риска развития преэклампсии и задержки внутриутробного развития плода являются мутации протромбина и Лейдена, а также наличие полиморфизмов генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и антифосфолипидного синдрома. Для плацентарной недостаточности и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты значимы гомозиготные полиморфизмы генов MTHFR и PAI-I, которые также повышают вероятность антенатальной гибели плода и бесплодия [2,3,6]. Следует отметить, что эти акушерские осложнения приводят к нарушению маточно-пла-

Таблица 1. Патофизиология и эпидемиология полиморфизмов генов системы гемостаза**Table 1.** Pathophysiology and epidemiology of polymorphisms of genes of the hemostasis system [1–3, 5, 10–18]

Название гена, мутация / Gene name, mutation	Патофизиология и эпидемиология / Pathophysiology and epidemiology
Ген фактора V Лейден G1691A	Замена гуанина на аденин в позиции 1691 приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 белковой цепи. Эта мутация вызывает резистентность фактора V к активированному протеину C, одному из основных физиологических антикоагулянтов, что приводит к повышению генерации тромбина и гиперкоагуляции. Частота мутации Лейдена 4–15% в популяции, а среди лиц с венозными тромбозами 6–20% населения.
Ген протромбина (фактор II) G20210A	Замена гуанина на аденин в 3'-непереводимой (некодирующей) области не изменяет структуру белка, но повышает экспрессию гена, что приводит к увеличению концентрации протромбина в плазме крови в 2–3 раза. Частота мутации протромбина 0,7–6,7% в популяции, а среди лиц с венозными тромбозами 1–20%.
Ген ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) 4G/5G	Замена последовательности из пяти гуанинов (5G) на четыре (4G). Это изменение приводит к повышенной транскрипционной активности гена, в результате чего увеличивается продукция белка PAI-1. Повышенный уровень вызывает чрезмерное ингибирование фибринолиза, способствуя формированию тромботических осложнений. Частота гетерозиготного полиморфизма в популяции 43,3–46,1%, а гомозиготного варианта — 28,7–33,3%.
Ген метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) C677T	Замена цитозина на тимин снижает активность фермента, нарушая превращение гомоцистеина в метионин и приводя к его накоплению в крови. Гипергомоцистеинемия оказывает токсическое воздействие на эндотелий сосудов, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Мутация также может вызывать резистентность фактора V к активированному протеину C через взаимодействие с активированной формой фактора V. Частота мутации MTHFR C677T 8–44,3% в популяции.
Ген фибриногена FGB G455A	Замена гуанина на аденин в позиции 455 способствует повышению активности гена и развитию гиперфибриногенемии. Уровень фибриногена свыше 5 г/л признан значимым фактором риска венозного тромбоза, увеличивая его вероятность более чем в 4 раза. Гомозиготный полиморфизм встречается в популяции с частотой 2,8–10%, а гетерозиготный 31,4–40,6%.
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb 1a/1b Leu33Pro	Замена лейцина на пролин в позиции 33 изменяет структуру белка, что приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов. Частота гомозиготного полиморфизма в популяции — 1–2%, гетерозиготного полиморфизма 20,2–32%.

Таблица 2. Патофизиология и эпидемиология дефицита естественных антикоагулянтов**Table 2.** Pathophysiology and epidemiology of natural anticoagulant deficiency [1, 2, 3, 11, 12, 19]

Естественные антикоагулянты / natural anticoagulant	Патофизиология и эпидемиология / Pathophysiology and epidemiology
Дефицит протеина C Дефицит протеина S	Протеин C участвует в ингибировании факторов коагуляции Va и VIIIa, а также в активации фибринолиза. При дефиците протеина C или его кофактора протеина S данные процессы нарушаются, что и приводит к избыточному тромбообразованию. Частота дефицита протеина C составляет 0,15–0,4% в популяции, а среди лиц с венозными тромбозами 3–6%. Частота дефицита протеина S составляет 0,03–0,1% в популяции, а среди лиц с венозными тромбозами 2%.
Дефицит антитромбина III	Дефицит антитромбина III может проявляться либо снижением его синтеза (тип I), либо нарушением функциональной активности (тип II), что приводит к недостаточной инактивации тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa, XIIa, запуская нерегулируемую активацию свертывания и избыточное тромбообразование. Частота дефицита антитромбина III 0,02–0,2% в популяции, а среди лиц с венозными тромбозами 0,5–1%.

центарного кровотока, что, в свою очередь, вызывает внутриутробную гипоксию плода, которая проявляется у новорожденного ребенка в виде церебральной ишемии различной степени тяжести [4,21].

По данным литературы, в детской практике тромбозы наиболее часто встречаются в периоде новорожденности, составляя 1,4–25 случаев на 100 000 детей в год [7,8,9,10]. При этом от 12 до 33% венозных тромбозов у новорожденных развиваются на фоне тромбофилии [7,8,22].

Также известно, что наличие инфекционных заболеваний повышает риск развития тромбоза в 7,2 раз за счет развития чрезмерной иммунной реакции, приводящей к повреждению

эндотелия, активации системы гемостаза, вазоконстрикции, снижению активности фибринолиза и повышению агрегации тромбоцитов [7,23].

Наибольшую социальную значимость имеют центральные венозные тромбозы, регистрируемые с частотой 3–12 на 100 000 живорожденных детей. Исходами данной группы часто является резидуальная неврологическая симптоматика (эпилепсия, гемипарез), а в 2–24% фиксируется летальный исход [7,8]. Реже встречается тромбоз почечных вен, который регистрируется с частотой 0,5 на 1000 госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных [7].

Таблица 3. Классификация дефицита Протеина С на основании лабораторных данных
Table 3. Classification of protein C deficiency based on laboratory data [1, 31–33]

	Тип I	Тип IIa	Тип IIb
Дефект	Количественный	Функциональный дефект: — активации протеина С — активного центра молекулы	Функциональный дефект: — связывания с субстратом — связывание кофакторов — фосфолипид/ Ca^{2+}
Анализ активности свертывания крови	Снижение	Снижение	Снижение
Хромогенные тесты	Снижение	Снижение	Норма
Антигенные тесты	Снижение	Норма	Норма

Таблица 4. Классификация дефицита протеина S на основании лабораторных данных
Table 4. Classification of protein S deficiency based on laboratory data [34]

	Тип I	Тип IIa	Тип IIb
Дефект	Количественный	Функциональный	Количественный
Анализ на общий антиген протеина S	снижен	Норма	Норма
Анализ на свободный антиген протеина S	снижен	Норма	Снижен

Гемолитико-уремический синдром является ведущей причиной острого повреждения почек, сопровождается полиорганными поражениями и высоким риском хронической болезни почек. При обследовании детей с гемолитико-уремическим синдромом полиморфизмы генов системы гемостаза выявлены у 40% обследованных детей, чаще всего гетерозиготные полиморфизмы генов *PAI-1*, *FGB*, *GP1IIa* [24,25,26].

Диагностика тромбофилий. Неоднозначная трактовка диагноза «тромбофилия» учеными, а также открытие множества мутаций и полиморфизмов генов, участвующих в системе гемостаза, привели к сложностям в диагностике этого заболевания. В настоящее время не разработаны единые клинические рекомендации по диагностике и лечению тромбофилии как у взрослых, так и у детей.

Необходимо отметить, что обследование на тромбофилию включено в некоторые российские клинические рекомендации. Так, обследование на наличие мутации *G1691A* в гене фактора V, определение полиморфизма *G20210A* протромбина, определение в крови активности антитромбина III, уровня протеина С и активности протеина S, а также определение содержания антифосфолипидных антител (антител к кардиолипину и к бета-2-гликопротеину) в крови показано пациенткам, планирующим беременность с венозными тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе или у пациентов с привычным невынашиванием [27,28]. При этом пациенты с наличием мутации Лейдена и/или антифосфолипидного синдрома относятся к группе высокого риска по развитию преэклампсии [29].

В педиатрической практике обследование на наличие мутации Лейдена, протромбина, полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы, а также определение уровней антитромбина III, протеина С и S показано с целью определения этиологии свершившегося тромбоза для предотвращения повторных тромбозов [30].

В настоящее время для верификации тромбофилии используются различные методы лабораторной диагностики. Основным методом определения полиморфизмов и мутаций генов системы гемостаза является полимеразная цепная реакция в реальном времени [10]. Диагностика дефицита естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III, является сложной задачей из-за множества известных генетических вариантов этих белков. В связи с наличием более 200 генети-

ческих вариантов молекулярно-генетическая диагностика в рутинной практике не применяется. В клинической практике дефицит антитромбина III определяется с помощью иммунологических тестов с определением уровня антигена и коагулологических анализов, основанных на хромогенном методе для оценки активности белка в процентах [31].

Диагностика дефицита протеина С начинается с функциональных тестов, так как снижение его уровня наблюдается при всех подтипах дефицита. Для различения типов I (снижение концентрации и активности) и II (функциональный дефект при нормальном уровне) могут применяться антигенные тесты, представленные в таблице 3 [1,31,32,33]. Однако их использование в клинической практике не является обязательным, так как тип дефицита не влияет на выбор лечебной тактики [1,32].

Современные лабораторные подходы позволяют определять как общий, так и свободный протеин S. В последние годы традиционные методы (метод Лорелла и иммунофлуоресцентный анализ) постепенно заменяются более точными методами латекс-агглютинации, которые также позволяют автоматизировать процесс. Антигенные тесты применяются для дифференциации типов I и II, но их использование ограничивается научно-исследовательскими целями и не влияет на выбор лечения. При диагностике дефицита протеина S также используются функциональные тесты в качестве основного метода, представленные в таблице 4 [34].

Лабораторная диагностика тромбофилии включает оценку состояния системы гемостаза, которая проводится с использованием стандартного коагулографического метода и применением специализированных методов диагностики, таких как тромбоэластография и агрегатометрия [4,20, 35,36]. Показатели коагулограммы позволяют оценить общую активность факторов свертывания крови, отражая состояние плазменного звена гемостаза. Тромбоэластография позволяет охарактеризовать параметры общей свертываемости крови, такие как хронометрическую коагуляцию ($r + k$, мм) и структурную коагуляцию (индекс тромбодинамического потенциала), поскольку данный метод анализирует свойства фибринового сгустка от его образования до лизиса [4,20,35]. В настоящее время особое внимание уделяется тромбоцитарному звену системы гемостаза. Тромбоэластография также позволяет оценить коагулянтную активность тромбоцитов (КАТ),

проводя сравнение плазмы, богатой тромбоцитами, и бес-тромбоцитарной плазмы [4,35]. Для оценки функциональной и агрегационной активности тромбоцитов используется агрегатометрия, которая анализирует их свойства с применением различных стимуляторов (аденозиндифосфат, адреналин, коллаген) [4,20,35]. Для определения функциональных свойств эндотелия сосудистой стенки применяется метод оценки ристомин-кофакторной активности, которая отражает активность фактора Виллебранда [20,35]. Комплексное использование методов оценки общей свертываемости крови и состояния тромбоцитарного звена гемостаза (коагулянтная активность тромбоцитов, агрегатограмма, ристомин-кофакторная активность) позволяет проводить раннюю диагностику протромботических состояний в системе «женщина-плацента-плод».

Заключение

Учитывая высокий риск тромботических осложнений как для беременных женщин, так и для новорожденных детей, тромбофилии сохраняют свою актуальность и по настоящий момент. Современные подходы к диагностике тромбофилии в системе «женщина-плацента-плод» заключаются,

во-первых, в определении постоянных и временных факторов тромбогенного риска и, во-вторых, в комплексной оценке показателей системы гемостаза, состоящей из определения общей свертываемости крови и состояния тромбоцитарного звена гемостаза, а также оценку ристомин-кофакторной активности, определяющей функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки. Множество мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза, повышающих риск тромботических осложнений, относящихся к факторам тромбогенного риска обуславливают генетическое обследование пациентов с тромбофилиями. Несмотря на проведение многочисленных исследований во всем мире, касающихся вопросов не только ранней диагностики, но и профилактики тромбозов при тромбофилии, в настоящее время остается большое количество вопросов по предотвращению возникновения тромботических осложнений как в системе «женщина-плацента-плод», так и осложнений уже у новорожденных детей. В связи с чем есть необходимость проведения дальнейших исследований для разработки определенного алгоритма ранней диагностики тромботических осложнений у детей, родившихся у женщин с тромбофилией.

Список литературы:

1. Зотова И.В., Затеишчиков Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(35):4024. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4024
2. Момот А. П., Николаева М. Г. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения. Вестник гематологии. 2020; 4:22–27. DOI:10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20
3. Мельников А.П., Кашук М.Г., Ахвледиани К.Н., Бокарев И.Н. Тромбофилия в акушерской практике. Клиническая медицина. 2021; 99(1):15–20. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20
4. Рогова А.С., Ильина А.Я., Мищенко А.Л., Левченко Л.А., Шаблий М.В. и др. Современные подходы к оценке состояния системы гемостаза у детей с врожденными факторами тромбогенного риска. Практика педиатра. 2023; 4:30–38.
5. Нестерова Э.А., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. Роль генетически детерминированной патологии гемостаза плода в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2017; 9:58–62. DOI:10.18565/aig.2017.9.58-62
6. Ciurea EL, Berceanu C, Voicu NL, Pirnoui D, Berceanu S, Stepan AE. Morphological Survey of Placenta in Thrombophilia Related Hypoperfusion of Maternal-Fetal Blood Flow. *Curr Health Sci J*. 2018 Jan-Mar; 44(1):85–91. DOI: 10.12865/CHSJ.44.01.15.
7. Khizroeva, J., Makatsariya, A., Vorobev, A., Bitsadze, V. et al. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(18). DOI:10.3390/ijms241813864
8. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Vorobev A, Makatsariya N, Egorova E, Mischenko A, Mashkova T, Antonova A. Neonatal thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Mar; 35(6):1169–1177. DOI: 10.1080/14767058.2020.1743668.
9. Robinson V, Achey MA, Nag UP, Reed CR, Pahl KS et al Thrombosis in infants in the neonatal intensive care unit: Analysis of a large national database. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(2):400–407. DOI: 10.1111/jth.15144
10. Николаева М. Г., Момот А. П., Мамаев А. Н., Хорев Н. Г., Пасман Н.М., Вагнер Ю.Н. и др. Тромботические события при редких формах генетических тромбофилий. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020; (4):87–94. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0950
11. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 May; 49(4):618–629. DOI:10.1007/s11239-020-02090-y
12. Athar A, Kashyap P, Khan S, Sattar RSA, Khan SA, Prasad S, Husain SA, Parveen F. Genetic landscape of thrombophilia in recurrent miscarriages. *Obstet Gynecol Sci*. 2024 Sep; 67(5):435–448. DOI:10.5468/ogs.22084
13. García-Alfaro, M.D.; Pérez-Núñez, M.I.; Amigo, M.T.; Arbona, C.; Ballesteros, M.Á.; González-Lamuño, D. PIA2 Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa and C677T Polymorphism of Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR), but Not Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Polymorphisms, Are Associated with More Severe Forms of Legg–Calvé–Perthes Disease. *Children*. 2021; 8:614. DOI:10.3390/children8070614
14. Graydon JS, Claudio K, Baker S, Kocherla M, Ferreira M, Roche-Lima A, Rodríguez-Maldonado J, Duconge J, Ruano G. Ethnogeographic prevalence and implications of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms in US

References:

1. Zotova I.V., Zateyshchikov D.A. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolic complications: testing rules in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(35):4024. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2020-4024
2. Momot A.P., Nikolaeva M.G. Genetic thrombophilia and gestational complications. *Bulletin of Hematology*. 2020; 4:22–27. (In Russ.) DOI:10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20
3. Melnikov A.P., Kashchuk M.G., Akhvediani K.N., Bokarev I.N. Thrombophilia in obstetric practice. *Clinical Medicine*. 2021; 99(1):15–20. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20
4. Rogova A.S., Ilyina A.Ya., Mishchenko A.L., Levchenko L.A., Shabliy M.V., et al. Modern approaches to assessing the state of the hemostasis system in children with congenital thrombogenic risk factors. *Pediatric Practice*. 2023; 4:30–38. (In Russ.)
5. Nesterova E.A., Putilova N.V., Tretyakova T.B., Pestryaeva L.A. The role of genetically determined pathology of fetal hemostasis in the formation of severe forms of placental insufficiency. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 9:58–62. (In Russ.) DOI:10.18565/aig.2017.9.58-62
6. Ciurea EL, Berceanu C, Voicu NL, Pirnoui D, Berceanu S, Stepan AE. Morphological Survey of Placenta in Thrombophilia Related Hypoperfusion of Maternal-Fetal Blood Flow. *Curr Health Sci J*. 2018 Jan-Mar; 44(1):85–91. DOI: 10.12865/CHSJ.44.01.15.
7. Khizroeva, J., Makatsariya, A., Vorobev, A., Bitsadze, V. et al. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(18). DOI:10.3390/ijms241813864
8. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Vorobev A, Makatsariya N, Egorova E, Mischenko A, Mashkova T, Antonova A. Neonatal thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Mar; 35(6):1169–1177. doi: 10.1080/14767058.2020.1743668.
9. Robinson V, Achey MA, Nag UP, Reed CR, Pahl KS et al Thrombosis in infants in the neonatal intensive care unit: Analysis of a large national database. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(2):400–407. DOI: 10.1111/jth.15144
10. Nikolaeva M. G., Momot A. P., Mamaev A. N., Khorev N. G. et al. Thrombotic events in rare forms of genetic thrombophilia. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020; (4):87–94. (In Russ.) DOI: 10.25555/THR.2020.4.0950
11. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 May; 49(4):618–629. DOI:10.1007/s11239-020-02090-y
12. Athar A, Kashyap P, Khan S, Sattar RSA, Khan SA, Prasad S, Husain SA, Parveen F. Genetic landscape of thrombophilia in recurrent miscarriages. *Obstet Gynecol Sci*. 2024 Sep; 67(5):435–448. DOI:10.5468/ogs.22084
13. García-Alfaro, M.D.; Pérez-Núñez, M.I.; Amigo, M.T.; Arbona, C.; Ballesteros, M.Á.; González-Lamuño, D. PIA2 Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa and C677T Polymorphism of Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR), but Not Factor V Leiden and Prothrombin G20210A Polymorphisms, Are Associated with More Severe Forms of Legg–Calvé–Perthes Disease. *Children*. 2021; 8:614. DOI:10.3390/children8070614
14. Graydon JS, Claudio K, Baker S, Kocherla M, Ferreira M, Roche-Lima A, Rodríguez-Maldonado J, Duconge J, Ruano G. Ethnogeographic prevalence and implications of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms in US primary care populations. *Biomark Med*. 2019 Jun; 13(8):649–661. DOI: 10.2217/bmm-2018-0392.

- primary care populations. *Biomark Med.* 2019 Jun; 13(8):649–661. DOI: 10.2217/bmm-2018-0392.
15. Shibeel S, Al-Rayashi N, Shams N, Hadvan T et al. Factor V Leiden (R506Q), Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T Variants and Thrombophilia in Qatar Biobank Participants: A Case Control Study. *Pathophysiology.* 2024 Oct 21; 31(4):608–620. DOI:10.3390/pathophysiology31040044
 16. Строзенко Л.А. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска: Автореф. — д.м.н. Москва, 2014.
 17. Шихбабаева Д.И., Полушкина Л.Б., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Капустин С.И. и соав. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2017; 10(1):85–92. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-1-85-92
 18. Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А. Факторы риска развития тромботических осложнений у детей, перенесших критические состояния при рождении. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2017; (3):95–100.
 19. Fanaroff A.A., Martin R.J. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 12th ed. 2025, Vol. 2.
 20. Мартынов А.А., А.Я. Ильина, А.Л. Мищенко, М.В. Шаблий и др. Современные аспекты гемостазиологической диагностики у детей с тромбогеморрагическими осложнениями. *Практика педиатра.* 2024; 3:53–60.
 21. AbdelAziz N.H. et al. Impact of Thrombophilia on the Risk of Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21(8):729–35. DOI: 10.1177/1076029615607302
 22. Ильина А.Я., Мищенко А.Л., Мартынов А.А., Левченко Л.А., Шаблий М.В., Ахалова Е.А., Рогова А.С., Соловьева И.В. Оценка состояния здоровья новорожденных с венозными тромбозами. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2023; (3):19–27. DOI: 10.25555/THR.2023.3.1065.
 23. Cotechini T, Graham CH. Aberrant maternal inflammation as a cause of pregnancy complications: A potential therapeutic target? *Placenta.* 2015 Aug; 36(8):960–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.05.016.
 24. Панков Е.А., Папаян К.А., Капустин С.И., Савенкова Н.Д. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология.* 2020; 24(3):90–94. DOI:10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94
 25. Gülhan B, Özaltın F. Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Turk Arch Pediatr.* 2021 Sep; 56(5):415–422. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.
 26. Alconcher LF, Lucarelli LI, Bronfen S. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Jul; 38(7):2131–2136. DOI: 10.1007/s00467-022-05851-4.
 27. Клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия. Российское общество акушеров-гинекологов, 2022.
 28. Клинические рекомендации. Привычный выкидыш. Российское общество акушеров-гинекологов, 2022.
 29. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Российское общество акушеров-гинекологов, 2021.
 30. Федеральные клинические рекомендации Национального общества детских гематологов, онкологов по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. Под ред. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свириной П.В., Москва, 2015.
 31. Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC et al; Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020 Jan; 18(1):17–22. DOI: 10.1111/jth.14648.
 32. Папаян Л.П., О.Г. Головина, О.Ю. Матвиенко, Н.Н. Силина Наследственные тромбофилии (лекция). *Вестник гематологии.* 2023; 19(3):52–62.
 33. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21; 377(12):1177–1187. DOI:10.1056/NEJMra1700365.
 34. Gupta A, Tun AM, Gupta K, et al. Protein S Deficiency. [Updated 2022 Dec 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
 35. Мищенко А.Л., Хамани Н.М., Стулёва Н.С. Диагностика нарушений гемостаза у новорожденных. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 1: 62–73.
 36. Крипакова В.В., Золотавина М.Л., Бодовцев Г.Н. Изменения показателей системы гемостаза у беременных с тромбофилией. Новые импульсы развития: вопросы научных исследований. 2021; 2:20–31.
 15. Shibeel S, Al-Rayashi N, Shams N, Hadvan T et al. Factor V Leiden (R506Q), Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T Variants and Thrombophilia in Qatar Biobank Participants: A Case Control Study. *Pathophysiology.* 2024, Oct 21; 31(4):608–620. DOI:10.3390/pathophysiology31040044
 16. Strozenko L.A. Primary Thromboprophylaxis in Adolescents Based on the Identification and Modification of Persistent and Temporary Thrombogenic Risk Factor: Abstract — MD. Moscow, 2014. (In Russ.)
 17. Shikhbabaeva DI, Polushkina LB, Shuvaev VA, Martynkevich IS, Kapustin SI et al. Genetic markers of hereditary thrombophilia and the risk of thrombotic complications in patients with true polycythemia. *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice.* 2017; 10(1):85–92. (In Russ.) DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-1-85-92
 18. Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A. Risk factors for the development of thrombotic complications in children who suffered critical conditions at birth. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017; (3):95–100. (In Russ.)
 19. Fanaroff A.A., Martin R.J. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 12th ed. 2025, Vol. 2.
 20. Martynov A.A., A.Ya. Ilyina, A.L. Mishchenko, M.V. Shabliy. Modern aspects of hemostasis diagnostics in children with thrombohemorrhagic complications. *Pediatrician Practice.* 2024; 3:53–60. (In Russ.)
 21. AbdelAziz N.H. et al. Impact of Thrombophilia on the Risk of Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21(8):729–35. DOI: 10.1177/1076029615607302
 22. Ilyina A.Ya., Mishchenko A.L., Martynov A.A., Levchenko L.A., Shabliy M.V., Akhalova E.A., Rogova A.S., Solovieva I.V. Assessment of the health status of newborns with venous thrombosis. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2023; (3):19–27. (In Russ.) DOI:10.25555/THR.2023.3.1065.
 23. Cotechini T, Graham CH. Aberrant maternal inflammation as a cause of pregnancy complications: A potential therapeutic target? *Placenta.* 2015 Aug; 36(8):960–6. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.05.016.
 24. Pankov EA, Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND Features of the distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic uremic syndrome. *Nephrology.* 2020; 24(3):90–94. (In Russ.) DOI:10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94
 25. Gülhan B, Özaltın F. Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Turk Arch Pediatr.* 2021 Sep; 56(5):415–422. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.
 26. Alconcher LF, Lucarelli LI, Bronfen S. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023 Jul; 38(7):2131–2136. DOI: 10.1007/s00467-022-05851-4.
 27. Clinical guidelines Venous complications during pregnancy and the postpartum period. Obstetric thromboembolism. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2022. (In Russ.)
 28. Clinical guidelines. Habitual miscarriage. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2022. (In Russ.)
 29. Clinical guidelines. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2021. (In Russ.)
 30. Federal Clinical Guidelines of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists on the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thrombosis in Children and Adolescents. Moscow, 2015. ed. Romyantsev A.G., Maschan A.A., Zharkov P.A., Svirin P.V. (In Russ.)
 31. Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC et al; Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020 Jan; 18(1):17–22. DOI:10.1111/jth.14648.
 32. Papayan LP, O.G. Golovina, O.Yu. Matvienko, N.N. Silina. Hereditary thrombophilias (lecture). *Bulletin of Pematology.* 2023; 19(3):52–62. (In Russ.)
 33. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21; 377(12):1177–1187. DOI:10.1056/NEJMra1700365.
 34. Gupta A, Tun AM, Gupta K, et al. Protein S Deficiency. [Updated 2022 Dec 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
 35. Mishchenko A.L., Khamani N.M., Stuleva N.S. Diagnostics of hemostasis disorders in newborns. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2016; 1: 62–73. (In Russ.)
 36. Kripakova V.V., Zolotavina M.L., Bodovets G.N. Changes in hemostasis system parameters in pregnant women with thrombophilia. *New Impulses of Development: Issues of Scientific Research.* 2021; 2 20–31. (In Russ.)

Статья поступила 12.05.2025

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported