

УДК 618.3-06:616.151.5

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-5-15

Для цитирования: Белоусова Т.В., Маринкин И.О., Плюшкин В.А., Леонова А.А. Взаимосвязи в системе мать – плацента – ребенок при состоянии тромботической готовности и гематогенных тромбофилиях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 5–15

## Взаимосвязи в системе мать – плацента – ребенок при состоянии тромботической готовности и гематогенных тромбофилиях

Белоусова Т.В., Маринкин И.О., Плюшкин В.А., Леонова А.А.

Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – выявление взаимосвязей в системе мать – плацента – ребенок при наличии гематогенной тромбофилии и (или) состоянии тромботической готовности у женщин во время беременности.

**Материал и методы.** В группу исследования были включены 454 пациента, распределенных на две подгруппы: 1-я – 225 женщин (беременных и в последующем рожениц) и 2-я – 229 их новорожденных, находившихся в отделениях перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». На 3–5-е сут жизни 75 новорожденным из 2-й подгруппы проведено исследование показателей системы гемостаза. В группу контроля входили 42 здоровых новорожденных от соматически здоровых матерей (без тромбофилии). Им проведено исследование системы гемостаза для определения показателей референсных значений.

**Результаты.** Изучены взаимосвязи между нарушениями системы гемостаза у матерей с состоянием тромботической готовности, гематогенной тромбофилией, морфогистологическими изменениями в последе и состоянием здоровья новорожденных. Проведены анализ историй родов, патоморфологического исследования последа и историй развития новорожденных, оценка системы гемостаза. Выявлен ряд осложнений в течении гестационного процесса и раннего неонатального периода. Корреляционный анализ установил наличие взаимосвязей в системе мать – плацента – ребенок по ряду факторов, влияющих на показатели состояния здоровья детей. Для коррекции указанных нарушений могут быть применены на практике профилактические мероприятия, позволяющие предупреждать развитие перинатальных осложнений при гематогенной тромбофилии и (или) тромботической готовности.

**Ключевые слова:** гематогенная тромбофилия, состояние тромботической готовности, перинатальный период, система мать – плацента – ребенок.

### ВВЕДЕНИЕ

Вопросы гематогенной тромбофилии и состояния тромботической готовности у женщин приобретают особую актуальность во время беременности [1]. Исследованием данной проблемы занимаются многие отечественные и зарубежные авторы [2–6].

По данным литературы, тромбофилия представляет собой патологическое состояние, обу-

словленное комбинацией факторов риска, реализованных развитием тромбоза. В свою очередь состояние тромботической готовности характеризуется совокупностью нескольких параметров, таких как лабораторно выявляемая гиперкоагуляция, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также клиническими признаками предтромбоза. К последним относятся увеличение вязкости крови, замедление кровотока по данным дуплексного ангиосканирования, перманентные признаки органной

✉ Белоусова Тамара Владимировна, e-mail: belousovav@ngs.ru

дисфункции, тромбирование иглы при венопункции, нарушение фетоплацентарного кровотока, синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода, частичная отслойка плаценты и другие состояния. Современные представления о тромбофилии позволяют утверждать, что лишь при условии реализации тромботической готовности, то есть при сохраняющихся факторах риска и их нарастании, именно возникшее тромботическое событие (сосудистая катастрофа) может быть обозначено как тромбофилия [1].

Помимо увеличения риска тромботических осложнений у самой женщины в любом периоде ее жизни данная патология несет в себе ряд акушерских осложнений в случае наступления беременности [7]. Доказана связь гематогенной тромбофилии с синдромом потери плода, задержкой его внутриутробного развития, преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) [8–11].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению проблемы влияния тромбофилии и состояния тромботической готовности у беременных на вероятность развития аналогичных состояний у их новорожденных. По мнению ряда авторов, требуется дальнейшее изучение вопроса о влиянии гиперкоагуляционного статуса беременных на развитие тромботической васкулопатии фетоплацентарного комплекса (ФПК) и тромботических осложнений у новорожденных [12]. Встречаются единичные научные исследования, в которых прослеживается связь тромбофилии, в частности наличия антифосфолипидных антител и эндотоксинемии у женщин с кардиоваскулярной патологией и ее влияния на здоровье новорожденных [13]. Подобные результаты можно найти и в отдельных работах зарубежных авторов. Так, по мнению некоторых исследователей, тромботические осложнения у новорожденных от матерей с антифосфолипидным синдромом (АФС) обусловлены наличием у этих детей собственных антифосфолипидных антител (АФА), что зависит от их трансплацентарного переноса. При этом титр антител у матери коррелирует с таковым в крови новорожденного, в связи с этим всем новорожденным с тромбозами рекомендуется помимо стандартных методов исследования системы свертывания крови дополнительное проведение скрининга на наличие АФА [14].

В связи с вышеизложенным, актуальным объектом для изучения остаются вопросы, касающиеся выявления предикторов негативного влияния гематогенной тромбофилии беременных на состояние фетоплацентарного комплекса, внутриутробного плода и в последующем на состо-

яние здоровья детей [15–18]. Разработка этих аспектов позволит решить проблему профилактики возникновения вероятных перинатальных осложнений на ранних этапах, то есть на этапе выявления у женщин гематогенной тромбофилии и (или) состояния тромботической готовности и планирования беременности.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении взаимосвязей в системе мать – плацента – ребенок при наличии гематогенной тромбофилии и (или) состоянии тромботической готовности у женщин во время беременности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн настоящего исследования представлен следующим образом. Были сформированы две группы: группа исследования и группа контроля. В группу исследования включены 454 пациента, распределенных на две подгруппы: 1-я – 225 женщин (беременных и в последующем рожениц) и 2-я – 229 их новорожденных, находившихся в отделениях перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» («ГНОКБ»). На 3–5-е сут жизни 75 новорожденным из 2-й подгруппы проведено исследование показателей системы гемостаза (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), фибриноген, аденозиндифосфат (АДФ), количество тромбоцитов). В группу контроля входили 42 здоровых новорожденных от соматически здоровых матерей (без тромбофилии). Это категория детей была обследована ранее, им было проведено исследование системы гемостаза для определения показателей референсных значений. Полученные данные представлены в научных публикациях, а исследования выполнены на базе указанного выше медицинского учреждения, в условиях одной и той же лаборатории гемостаза [19]. Эти данные по группе контроля были включены в работу еще и ввиду наличия ряда этических и правовых аспектов проведения инвазивных вмешательств у здоровых новорожденных. Оценка состояния коагуляционного звена системы гемостаза в группе исследования и группе контроля проводилось на автоматическом коагулометре ACL-200 Instrumentation Laboratory – IL (США) с использованием стандартизированных методик и наборов реактивов. Гарантия качества анализов клинических лабораторий ГБУЗ «ГНОКБ» обеспечивалась участием лабораторий в Федеральной системе внешней оценки качества (ФСВОК,

г. Москва, Россия), международной системе оценки качества (EQAS-США) и автоматизированным внутривлабораторным контролем.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ BIOSTAT (версия 4.03) и электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка вариационных рядов включала определение объема анализируемой группы  $n$ , средней  $M$  и стандартной ошибки  $m$ . Данные приведены в виде  $M \pm m$ , %. Анализ результатов проведен с помощью сравнения вариационных рядов, параметрического критерия Стьюдента. В то же время, принимая во внимание то обстоятельство, что численность анализируемой выборки в группе исследования и группе контроля составила 75 и 42 соответственно, было принято решение применить данный критерий как инструмент обработки информации, поскольку выборка достоверно прошла оценку на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Применялись непараметрический критерий (критерий соответствия  $\chi^2$ ), а также точный критерий Фишера (для групп с общим числом наблюдений менее 100) и критерий Манна – Уитни. Проведен корреляционный анализ полученных результатов с вычислением линейной корреляции, называемый коэффициентом Спирмена ( $r$ ). Данный метод был избран вследствие того, что он может быть использован не только для количественно выраженных данных, но также и в случаях, когда регистрируемые значения определяются описательными признаками различной интенсивности [20].

Для определения вклада тромбофилии и тромботического состояния матерей в изменения системы гемостаза и риск развития осложнений у новорожденных проводили логистический регрессионный анализ – рассчитывали отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (CI 95%). Расчеты выполняли с помощью статистического пакета genetics R-project (version 2.11.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного исследования получены следующие результаты. В частности, структура нарушений в системе гемостаза при тромбофилии и (или) состоянии тромботической готовности у беременных гетерогенна и представлена АФС у 37 (17,3%), гиперагрегационным синдромом (ГАС) у 57 (25,3%), гиперфибриногемией у 134 (60%), тромбинемией у 180 (80%). У 18 (8%) – гиперкоагуляционным синдромом, нарушениями в системе протеина С у 33 (14,7%) беременных. Сочетанные нарушения в системе

гемостаза установлены у 149 (66,2%) беременных. Гиперпродукция VIII и IX факторов свертывания и тромбофилия метаболического генеза относятся к категории редко встречающихся и выявлены лишь у 7 (3,1%). Беременность у женщин с тромбофилией и (или) тромботическим состоянием в большинстве случаев сопровождалась развитием преэклампсии, которая имела место у 150 (66,7%), угрозы прерывания – в 130 (57,8%) случаях, фетоплацентарной недостаточности (ФПН) – 157 (69,8%). В 35 (15,6%) случаях течение беременности осложнилось формированием и прогрессированием внутриутробной гипоксии плода. Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения были выставлены в 50% случаях наблюдения.

При патоморфологическом исследовании последа выявлено наличие признаков нарушения созревания плаценты в 110 (48,8%) случаях, а также воспалительных изменений неинфекционного генеза – в 115 (51,1%).

В раннем неонатальном периоде у детей, родившихся от матерей с тромбофилией и (или) состоянием тромботической готовности, зарегистрированы осложнения в виде полиорганных дисфункций ишемического характера. Церебральная ишемия разной степени тяжести диагностирована у 75 (32,8%) детей, гипоксическая кардиопатия (ишемии миокарда) – 63 (27,5%), синдром дыхательных нарушений – у 21 (9,2%) новорожденных. Кроме того, у 63 (27,5%) детей развился тромбогеморрагический синдром, в структуре которого кожный геморрагический синдром диагностирован у 45 (71,4%), кефалогематомы – 10 (15,9%), гематемезис – 8 (12,7%), внутрижелудочковые кровоизлияния – 4 (6,3%), тромбозы сосудов – у 4 (6,3%). Отмечены также единичные случаи синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, а у 11 (19,5%) новорожденных установлено сочетание различных клинических проявлений тромбогеморрагического синдрома. Таким образом, тромбофилии и (или) состояния тромботической готовности беременных сопровождаются развитием нарушений в функционировании различных систем организма у новорожденных, характеризующихся как изменения ишемически-геморрагического характера.

Проведена оценка состояния системы гемостаза у новорожденных от матерей с тромбофилией и (или) тромботическим состоянием. Полученные результаты в целом сравнивались с аналогичными показателями контрольной группы. Выявленные изменения в системе гемостаза у новорожденных, родившихся от матерей с тромбофилией

и (или) тромботическим состоянием, характеризуются тенденцией к гиперкоагуляции по внешнему и внутреннему механизмам свертывания крови: (АПТВ ( $32,2 \pm 0,5$ ) с, в группе контроля – ( $57,2 \pm 2,5$ ) с,  $p < 0,001$ ; ПВ ( $12,9 \pm 0,2$ ) с, в группе контроля – ( $33,0 \pm 1,1$ ) с;  $p < 0,001$ ), гиперагрегацией тромбоцитов, а также высоким уровнем тромбинемии (средние значения по показателю РФМК составили ( $22,3 \pm 0,7$ )  $\times 10^{-2}$  г/л, в группе контроля – ( $12,8 \pm 0,04$ )  $\times 10^{-2}$  г/л;  $p < 0,001$ ). Уровень фибриногена по средним значениям в группе исследования составил ( $4,0 \pm 0,1$ ) г/л, что превысило значения данного показателя у новорожденных контрольной группы – ( $2,8 \pm 0,2$ ) г/л;  $p < 0,001$ . Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития тромботических осложнений у детей данной группы, находя подтверждение в структуре вышеуказанных патологических состояний и заболеваемости в раннем неонатальном периоде. Вместе с тем наряду с установленными изменениями у большинства новорожденных зарегистрирована тенденция к гипокоагуляции на конечном этапе свертывания (ТВ составил ( $16,2 \pm 0,4$ ) с, в группе контроля – ( $12,2 \pm 0,1$ ) с;  $p < 0,001$ ). Указанные изменения, вероятно, являются фактором, частично компенсирующим гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, и определяют склонность, наряду с тромботическими, к геморрагическим проявлениям.

На основании проведенного корреляционного анализа были также выявлены определенные взаимосвязи в системе мать – плацента – ребенок между нарушениями в системе гемостаза у беременных с тромбофилией и (или) состоянием тромботической готовности, состоянием фетоплацентарного комплекса, а также состоянием здоровья и системой гемостаза новорожденных. В частности установлено, что чем выше уровень тромбинемии у женщин в III триместре беременности, тем больше риск развития у новорожденных гипоксической кардиопатии (ишемии миокарда) ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ). При этом у этих женщин дети рождаются с высоким уровнем фибриногена в крови. У беременных с гиперкоагуляционным синдромом (укорочение ПВ) чаще, чем при других формах состояния тромботической готовности, выявляются признаки хронической ФПН ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), что, в свою очередь, обуславливает ЗВУР плода ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ) и рождение маловесных, с меньшей длиной тела детей ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Актуальным также представляется установленная закономерность в виде более высокого уровня фибриногена у беременных с тромбофилией и (или) состоянием

тромботической готовности и массой плаценты ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ). При этом у новорожденных детей отмечается более высокий риск развития гипоксической кардиопатии (ишемии миокарда) ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ). Установлено, что у женщин с ГАС дети рождаются менее зрелыми ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, чем выраженнее гиперагрегация тромбоцитов (АДФ) в III триместре беременности, тем больше признаков незрелости выявлялось у родившихся детей ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и выше риск развития гипоксической кардиопатии ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ). При условии более высоких показателей агрегации тромбоцитов на ристомидин во время беременности у новорожденных наблюдается более высокий уровень тромбинемии ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ). Наличие тромбофилии метаболического генеза у женщин обуславливает высокий риск церебральной ишемии у их новорожденных ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ). При наличии преэклампсии у женщин с тромбофилией и (или) состоянием тромботической готовности у их детей в показателях системы гемостаза выявляется гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ). При наличии же такой сопутствующей патологии, как ожирение, отмечается высокий риск развития синдрома дыхательных расстройств у детей ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ), которые чаще рождаются с признаками ЗВУР ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ) и с более низкой массой тела ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, чем больше масса тела у матерей, тем дети рождаются менее зрелыми ( $r = 0,21$ ;  $p < 0,05$ ).

В результате проведенного логистического регрессионного анализа получена статистически значимая ассоциация сочетанных нарушений в системе гемостаза у женщин с наличием тромбогеморрагического синдрома у их детей (OR [CI 95%] = 1,08 [1,02–1,14];  $p = 0,01$ ). Статистически значимая ассоциация с повышенным риском развития тромбогеморрагического синдрома у детей в целом и тромбозов в частности также получена для тромбофилии метаболического генеза у матерей (OR [CI 95%] = 1,44 [1,05–1,96];  $p = 0,02$  и OR [CI 95%] = 1,27 [1,17–1,39];  $p = 1,63 \times 10^{-7}$  соответственно). Вместе с тем установлена статистически значимая взаимосвязь осложненного течения периода новорожденности (сочетанные осложнения) с преждевременными родами (OR [CI 95%] = 1,95 [1,43–2,66];  $p = 4,45 \times 10^{-5}$ ). В свою очередь, для данной категории пар выявлена статистически значимая ассоциация ГАС у женщин (OR [CI 95%] = 1,08 [1,01–1,15];  $p = 0,0223$ ) и внутриутробной гипоксией плода (OR [CI 95%] = 1,08 [1,002–1,17];  $p = 0,0467$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена структура и гетерогенность тромбофилий и (или) состояния тромбоцитической готовности у беременных. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования других авторов, которые, в частности, указывают на высокую частоту АФС среди пациенток данной категории (до 25%), а также нарушений в системе протеина С (20%) и синдрома липких тромбоцитов (14%) [21].

В то же время у большинства беременных (66,2%), включенных в исследование, диагностированы сочетанные нарушения в системе гемостаза, что свидетельствует о более высоком риске развития у них тромбогенных осложнений и необходимости проведения дифференцированной комплексной терапии с целью профилактики развития неблагоприятных тромбгеморрагических состояний. Важно то, что средний возраст беременных, у которых выявлена тромбофилия и (или) состояние тромбоцитической готовности, составил ( $28,7 \pm 5,4$ ) лет, женщин старше 35 лет – 16,4%, что демонстрирует предрасположенность к указанной патологии с увеличением возраста. Аналогичные данные подтверждены публикациями других исследователей. Так, по мнению М.Я. Идрисовой возраст старше 35 лет является фактором риска развития осложнений беременности и вследствие этого неблагоприятных перинатальных исходов, а также фактором, способствующим проявлению «скрытой» тромбофилии, занимающей важное место в патогенезе акушерской патологии [22]. В работах А.Д. Макацария и соавт. также акцентируется внимание на том, что возраст женщины старше 35 лет является одним из факторов риска развития тромбоцитических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде [3].

В данном исследовании осуществлена оценка течения гестационного процесса у женщин с тромбофилией и (или) тромбоцитическим состоянием. У большинства женщин (96%) беременность протекала с осложнениями, у многих из них (76,4%) – с сочетанием нескольких видов осложнений, лишь у 4% женщин осложнений не установлено. Полученные данные вполне корректно согласуются с результатами, ранее представленными в публикациях отечественных авторов. В частности отмечено, что тромбофилия встречается у 80% беременных с эклампсией и преэклампсией [23]. Это подтверждают и зарубежные исследователи,

которые показали, что у беременных с эклампсией тромбофилия выявляется в пять раз чаще, чем в общей популяции [24].

Таким образом, в генезе развития ряда серьезных осложнений беременности лежат различные виды нарушений в системе гемостаза при тромбофилии и (или) тромбоцитическом состоянии. При этом значительно чаще возникают акушерские ситуации с наличием показаний к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения (по результатам проведенного исследования). Таким образом, наличие данной патологии системы гемостаза у беременных как непосредственно, так и опосредованно за счет развития осложнений гестационного процесса влияет на выбор пути родоразрешения. Указанное обстоятельство также нашло свое подтверждение в анализируемой литературе [25, 26].

В ходе исследования установлена структура изменений в плаценте и плодных оболочках при наличии тромбофилии и (или) тромбоцитического процесса во время беременности. Данные, полученные в работе, согласуются с представленными в литературе и свидетельствуют о наличии неблагоприятного влияния тромбофилии беременных на состояние фетоплацентарного комплекса [3, 12, 27, 28]. Вместе с тем в 19,6% случаев патологических изменений в последе не установлено, что, вероятно, может быть обусловлено ранней (своевременной) диагностикой этой патологии, позволившей своевременно начать терапию, которая «нивелировала» негативное влияние данных нарушений на систему мать – плацента – плод и положительно повлияла на исход беременности.

При проведении оценки состояния здоровья детей в раннем неонатальном периоде, родившихся от матерей с тромбофилией и (или) тромбоцитическим состоянием, установлено, что доношенными из них родились 218 (95,2%), недоношенными – 11 (4,8%). При этом крайне тяжелое, тяжелое и средней степени тяжести состояние при рождении имели 31 (13,5%) ребенок. Тяжесть состояния обусловлена патологической неврологической симптоматикой, состояниями, связанными с морфофункциональной незрелостью, расстройствами функции внешнего дыхания. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии тромбофилий у матерей на состояние здоровья их детей при рождении и позволяют выделить наличие тромбофилии и (или) тромбоцитического состояния во время беременности в качестве фактора, значимо влияющего на состояние детей. Это подтверждают

и результаты трудов отечественных авторов, в которых прослеживается отрицательное влияние наличия тромбофилии у матерей на здоровье их новорожденных, в частности при АФС [13, 14]. В результате настоящего исследования показано, что у новорожденных отмечались различные осложнения в течение раннего неонатального периода – у 60,1% новорожденных отмечено развитие различной патологии. У 32,8% детей имела место церебральная ишемия разной степени тяжести, 9,2% – синдром дыхательных расстройств, 27,5% новорожденных – гипоксическая кардиопатия (ишемия миокарда), у 27,5% – тромбгеморрагический синдром. Особый интерес представляло изучение структуры тромбгеморрагических проявлений. Установлено, что наиболее часто отмечался кожный геморрагический синдром, реже выявлялись кефалогематомы средних размеров, гематемезис, выявлены также единичные случаи внутричерепных кровоизлияний, тромбозов сосудов головного мозга и бедренной артерии. В единичных случаях (три случая) отмечалось развитие синдрома ДВС крови. У 27,5% имело место сочетание разных форм клинических проявлений нарушений в системе гемостаза.

Таким образом, полученные данные отражают полисистемный характер влияния тромбофилии и (или) тромботической готовности матери на функциональное, морфофункциональное состояние органов и систем плода и определяет не только степень влияния, но характер и структуру изменений.

Согласно полученным результатам исследования системы гемостаза у новорожденных по сравнению с группой контроля, отмечается статистически значимая гиперкоагуляция как по внешнему, так и по внутреннему пути свертывания. Уровень тромбинемии у этих детей на 3–5-е сут жизни превышал соответствующие значения у новорожденных группы контроля, что является свидетельством наличия у данной категории детей гиперкоагуляционного статуса с повышенным тромбогенным потенциалом и соответственно риском возникновения и развития тромботических осложнений [13, 29]. В то же время выявленные изменения в системе гемостаза новорожденных, родившихся от матерей с тромбофилией и (или) тромботическим состоянием, могут уравниваться за счет удлиненного тромбинового времени, то есть наличия гипокоагуляции на конечном этапе свертывания крови, которая, вероятно, обусловлена (транзиторной) дисфибриногемией. Данное предположение подтверждается другими авторами,

которые представили информацию об аналогичных изменениях в коагуляционном статусе у детей [30–32].

Полученные данные также свидетельствуют о том, что при тромбофилии и (или) тромботическом состоянии во время беременности существует взаимосвязь между клиническими проявлениями, лабораторными изменениями в коагулограмме, отражающими влияние патологических процессов в системе мать – плацента – ребенок. Подобного рода тенденции отмечены также в раритетных публикациях, имеющих в отечественной и в зарубежной литературе. В частности, доказан факт связи патологических изменений в последе (тромбоз спиральных артерий и инфаркты) с наличием тромбофилии у беременных, а также тромбозомболических осложнений у детей. Данная связь описана, в частности, для приобретенных тромбофилий – АФС [12, 14]. Вместе с тем в проведенном исследовании установлены взаимосвязи в системе мать – плацента – ребенок, сведения о которых в литературе встретить не удалось. В частности показано, что высокий уровень тромбинемии, фибриногена, а также ГАС у женщин обуславливает высокий риск развития у их новорожденных гипоксической кардиопатии (ишемии миокарда), при этом наличие тромбинемии у женщин связано с гиперфибриногемией у детей. При гиперкоагуляционном синдроме у женщин чаще, чем при других формах выявляются признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, обусловленные гемореологическими нарушениями, что, в свою очередь, сопровождается развитием синдрома задержки роста плода и рождения детей с признаками ЗВУР. У женщин с ГАС дети также рождаются менее зрелыми, что, вероятно, связано с имеющимися нарушениями в ФПК, обусловленными гемостазиологическими изменениями. При наличии у матерей тромбофилии метаболического генеза высок риск развития церебральной ишемии у детей, а преэклампсия в сочетании тромбофилией определяет формирование гиперкоагуляционного статуса у детей.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о негативном влиянии нарушений системы гемостаза у женщин с тромбофилией и (или) тромботическим состоянием на функционирование фетоплацентарного комплекса, состояние здоровья и системы гемостаза у новорожденных. Указанное обстоятельство дает основание рекомендовать выделение группы высокого перинатального риска по возникновению осложнений ишемического и тромбгеморрагического

характера среди детей, родившихся от матерей с тромбофилией и (или) тромботическим состоянием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предикторами развития осложнений как в течении гестационного процесса, так и у новорожденных, в том числе и в структуре нарушений показателей системы гемостаза, являются гематогенная тромбофилия и (или) состояние тромботической готовности, преэклампсия, ФПН, ожирение.

С целью коррекции влияния вышеуказанных негативных факторов на практике можно предложить применение следующих профилактических мероприятий, позволяющих предупредить развитие перинатальных осложнений при наличии гематогенной тромбофилии и (или) тромботической готовности у беременных. Всем женщинам фертильного возраста в период предгравидарной подготовки следует рекомендовать медицинское обследование на выявление наличия тромбофилии и (или) состояния тромботической готовности как фактора риска развития осложнений не только гестационного процесса, но и периода новорожденности. На этапе планирования беременности также необходимо провести коррекцию массы тела (при необходимости). Всем женщинам с подтвержденной тромбофилией и (или) состоянием тромботической готовности рекомендуется сделать необходимые диагностические исследования показателей системы гемостаза для уточнения формы гематогенной тромбофилии и подбора терапии, обеспечивающей профилактику тромботических осложнений, развития и прогрессирования ФПН при наступлении беременности. Необходим постоянный мониторинг коагуляционного статуса в течение гестационного процесса для терапевтической коррекции в соответствии с существующими подходами к ведению беременных с тромбофилией и (или) состоянием тромботической готовности.

Кроме того, особенно важным аспектом представляется разработка и внедрение в практику математических моделей прогнозирования исходов беременности на фоне гематогенной тромбофилии и (или) состояния тромботической готовности, позволяющих сформировать среди женщин фертильного возраста группы высокого риска развития перинатальных осложнений, связанных с тромбофилией, разработать ряд профилактических мероприятий, имеющих значение на различных этапах ведения таких пациенток. Крайне важным обстоятельством для данной ка-

тегории женщин является своевременная медикаментозная, диетотерапия и другая коррекция факторов, воздействующих на течение беременности, родоразрешение и последующее состояние здоровья новорожденных.

У новорожденных от матерей с тромбофилией и (или) состоянием тромботической готовности необходимо осуществлять скрининговый контроль показателей системы гемостаза (АПТВ, ПВ, ТВ, РФМК, Д-димеры, АДФ, фибриноген) в раннем неонатальном периоде (3–5-е сут жизни), поскольку риск развития тромбгеморрагических нарушений у этих детей значительно превышает среднепопуляционный.

Дети, рожденные от матерей с тромбофилией и (или) состоянием тромботической готовности нуждаются в тщательном диспансерном наблюдении в группах риска по возникновению (прогрессированию) сердечно-сосудистой патологии, патологии центральной нервной системы и нарушений системы гемостаза в аспекте развития тромботических событий.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Настоящее исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Работа получила одобрение локального этического комитета Государственной Новосибирской областной клинической больницы (г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130, протокол заседания № 27 от 07.05.2008 г.). Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании. Также имеется информированное добровольное согласие родителей на проведение медицинских вмешательств (вышеперечисленных исследований) у новорожденных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П. Состояние тромбоцитической готовности – возможности современной диагностики и перспективы // *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2013; 1: 24–27.
2. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений // *Акушерство и гинекология*. 2010; 3: 3–9.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2007: 1064.
4. Айламазян Э.К., М.С. Зайнулина, Н. Н. Петрищев. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии // *Акушерство и гинекология*. 2007; 5: 38–42.
5. Gray G., Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics // *Best Practice a. Research: Clinic. Obstetrics a. Gynaecology*. 2012; 26 (1): 53–64.
6. Момот А.П. [и др.]. Эволюция учения З.С. Баркагана о гематогенных тромбофилиях // Баркагановские чтения. Тр. III сиб. науч.-практ. конф. гематологов. Барнаул, 2010: 16–40.
7. Николаева М.Г. [и др.]. Роль генетических детерминант тромбофилий в развитии акушерских осложнений // Баркагановские чтения. Тр. III сиб. науч.-практ. конф. гематологов. Барнаул, 2010: 83–87.
8. Игнатъева Н.С. [и др.]. Ранняя диагностика тромбозов у новорожденных // *Педиатрия*. 2010; 1: 41–43.
9. Пюрбеева Е.Н., Зайнулина М.С. Некоторые вопросы тромбофилии при плацентарной недостаточности в практике семейного врача // *Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости*. 2007; 1: 51–53.
10. Gruel Y. Specificities of neonatal hemostasis and implications in pathologic situations // *Arch. of Pediatrics*. 2010; 17 (3): 93–100.
11. Серов В.Н. [и др.]. Наследственные и приобретенные тромбофилические состояния в акушерско-гинекологической практике: (клинические аспекты, диагностика, тактика ведения, подходы к терапии): рук. для врачей. Новосибирск, 2011: 180.
12. Leistra-Leistra M.J. [et al.] Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: a thrombophilic connection between pregnancy complications and neonatal thrombosis? // *Placenta*. 2004; 25 (A): S102–S105.
13. Ильина А.Я. Антифосфолипидные антитела и эндотоксинемия у женщин с кардиоваскулярной патологией и их новорожденных // *Педиатрия*. 2004; 1: 28–33.
14. Tuhy J., Harrison A. Prenatal transfer of anticardiolipin antibodies associated with fatal neonatal aortic thrombosis // *Austral. a. New Zealand J. of Obstetrics a. Gynaecology*. 2005; 45 (2): 175–176.
15. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с тромбофилией и невынашиванием // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2009; 4: 71–78.
16. Кох Н.В., Воронина Е.Н., Филиппенко М.Л. Исследование влияния полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, на формирование акушерской патологии (гестоз, привычное невынашивание беременности) // Баркагановские чтения. Тр. III сиб. науч.-практ. конф. гематологов. Барнаул, 2010: 121.
17. Helgadottir L.B. [et al.]. The association of inherited thrombophilia and intrauterine fetal death: a case-control study // *Blood Coagulation a. Fibrinolysis*. 2011; 22 (8): 651–656.
18. Pogliani L. [et al.]. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) homozygosity and neonatal outcome: follow-up of 42 pregnancies at risk // *J. of Child Neurology*. 2010; 25 (6): 701–704.
19. Пикалов И. В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 1998: 34 с.
20. Электронный ресурс. Путь доступа: <http://www.infamed.com/stat/s05.html>
21. Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative hemostasis and thrombosis [S. l.]: Elsevier, 2002: 672 p.
22. Идрисова М. Клиническое значение диагностики и коррекции нарушений в системе гемостаза у беременных старше 35 лет // *Врач*. 2007; 4: 69–70.
23. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003: 52 с.
24. Mello G. [et al.] Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study // *Hypertension*. 2005; 46 (6): 1270–1274.
25. Шарыгин С.А. [и др.] Дополнительные маркеры плацентарной недостаточности при гестозе, сопровождающемся нарушениями родовой деятельности // *Арх. патологии*. 2008; 2: 12–14.
26. Юдаева Л.С., Макацария А.Д. Профилактика и коррекция тромбгеморрагических осложнений во время беременности и при кесаревом сечении у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани // *Акушерство и гинекология*. 2006; 6: 20–23.
27. Arias F. [et al.] Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta // *J. of Matern.-Fetal Medicine*. 1998; 7 (6): 277–286.
28. Levy R.A. [et al.] Placental pathology in antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 1998; 7 (20): 81–85.
29. Таболин В.А. [и др.] Клиническое значение показателей гемостаза в генезе заболеваний новорожденных раннего неонатального периода, родившихся у женщин с кардиоваскулярной патологией // *Педиатрия*. 2006; 1: 22–26.
30. Чупрова А.В. Система свертывания крови и ее нарушения у новорожденных (функционально-структур-



ные особенности, методы диагностики и контролируемой терапии): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994: 35.

31. Стуров В.Г. Наследственные структурные аномалии фибриногена (дисфибриногенемии): подходы к диа-

гностике и направленной терапии у детей // *Бюл. сиб. медицины*. 2008; 2: 173–174.

32. Franchini M. [et al.] Neonatal dysfibrinogenemias and thromboembolic emergencies // *Annals of Hematology*. 2006; 85 (8): 552–554.

Поступила в редакцию 20.09.2016

Утверждена к печати 01.12.2016

**Белоусова Тамара Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГМУ, г. Новосибирск.

**Маринкин Игорь Олегович**, д-р мед. наук, профессор, ректор НГМУ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, педиатрический факультет, НГМУ, г. Новосибирск.

**Плюшкин Валерий Александрович**, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, НГМУ, г. Новосибирск.

**Леонова Алена Александровна**, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, НГМУ, г. Новосибирск.

(✉) Белоусова Тамара Владимировна, e-mail: belousovav@ngs.ru

УДК 618.3-06:616.151.5

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-5-15

For citation: Belousova T.V., Marinkin I.O., Plyushkin V.A., Leonova A.A. The relationship in the mother – placenta – child with hemogenous thrombophilia and thrombotic state of readiness. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 5–15

## The relationships in the mother – placenta – child system in case of hemogenous thrombophilia and thrombotic state of readiness

**Belousova T.V., Marinkin I.O., Plyushkin V.A., Leonova A.A.**

*Novosibirsk State Medical University (NSMU)*

52, Krasnyi Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

### ABSTRACT

**The purpose of this study** is to understand the relationships in the mother-placenta-child system in case of hemogenous thrombophilia and thrombotic state of readiness in pregnant women.

**Materials and methods.** The research group consisted of 454 patients, was divided into two subgroups: the 1st subgroup included 225 women (pregnant and, subsequently, obstetric patients) and the 2nd subgroup included their 229 infants who were in the perinatal center of State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. At 3–5 days of life 75 newborns from the 2nd sub-group underwent hemostatic system assessment. 42 healthy newborns from somatically healthy mothers (without thrombophilia) were included in the control group. The assessment of their hemostatic system was carried out to determine the performance of reference values.

**Results.** The relationships between the health condition of newborns and hemostatic system disorders in mothers with thrombotic state of readiness, hemogenous thrombophilia, and morphohistological changes in the placenta were studied. The researchers analyzed labour and delivery records, pathomorphological examination of a placenta, neonatal records, and assessed the hemostatic system. A number of complications were detected during a gestational process and an early neonatal period. The correlation analysis has established a relationship in the mother – placenta – child system in a number of factors affecting children's health outcomes. To correct above mentioned abnormalities preventive measures can be taken. They allow to avert the development of perinatal complications in case of hemogenous thrombophilia and (or) thrombotic readiness.

**Key words:** hemogenous thrombophilia, thrombotic state of readiness, perinatal period, system mother-placenta – child.

## REFERENCES

- Momot A.P., Taranenko I. A., Tsyvkina L.P. Sostoyanie tromboticheskoy gotovnosti – vozmozhnosti sovremennoy diagnostiki i perspektivy [Thrombotic state of readiness the possibilities of modern diagnosis and prospects] // *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya – Medical alphabet. Motion lab.* 2013; 1: 24–27 (in Russian).
- Aylamazyan E.K., Zaynulina M.S. Nasledstvennaya trombofiliya: differentsirovannyiy podhod k otsenke riska akusherskih oslozhneniy. [Hereditary thrombophilia: a differentiated approach to assessment of risk of obstetric complications] // *Akusherstvo i ginekologiya – OBGYN-obstetrics-wise.* 2010; 3: 3–9 (in Russian).
- Makatsariya A.D., Bitsadze V. O., Akinshina S. V. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike: molekulyarno-geneticheskie mehanizmy i strategiya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhneniy [Thrombosis and thromboembolism in the obstetric clinic: molecular genetic mechanisms and strategy for prevention of thromboembolic complications] Rukovodstvo dlya vrachey [A guide for physicians] M: Med. inform. agency, 2007: 1064 (in Russian).
- Aylamazyan E. K., Zaynulina M. S., N. N. Petrishchev. Rol trombofilii v razvitiy akusherskoy patologii [The role of thrombophilia in the development of pathology in obstetrics] // *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and gynecology.* 2007; 5: 38–42 (in Russian).
- Gray G., Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics // *Best Practice a. Research: Clinic. Obstetrics a. Gynaecology.* 2012; 26 (1): 53–64.
- Momot A. P. [et al.] Evolyutsiya ucheniya Z.S. Barkagana o gematogennykh trombofiliyah [The evolution of teaching Barkagan ZS of hematogenic thrombophilia]. Barkaganovskie chteniya. Tr. III sib. nauch.-prakt. konf. gematologov [Barkagan's read: Tr. III Sib. scientific.-pract. Conf. hematologists]. Barnaul Publ., 2010: 16–40 (in Russian).
- Nikolaeva M. G. [et al.] Rol' geneticheskikh determinant trombofilii v razvitiy akusherskih oslozhneniy [The role of genetic determinants of thrombophilia in the development of aku-Chersky complications]. Barkaganovskie chteniya. Tr. III sib. nauch.-prakt. konf. gematologov [Barkagan's read: Tr. III Sib. scientific.-pract. Conf. hematologists]. Barnaul Publ., 2010: 83–87 (in Russian).
- Ignatiev N.S. [et al.] Rannyya diagnostika trombozov u novorozhdennykh. [Early diagnosis of thrombosis in the newborn] // *Pediatriya – Pediatrics.* 2010; 1: 41–43 (in Russian).
- Purbaeva E.N., Zaynulina M.S. Nekotorye voprosy trombofilii pri platsentarnoy nedostatochnosti v praktike semeynogo vracha [Some issues of thrombophilia in placental insufficiency in the practice of the family doctor] // *Novyie Sankt-Peterburg. vracheb. vedomosti – New St.-Petersburg. medical. statements.* 2007; 1: 51–53 (in Russian).
- Gruel Y. Specificities of neonatal hemostasis and implications in pathologic situations// *Arch. of Pediatrics.* 2010; 17 (3): 93–100.
- Serov V. N. [et al.]. Hereditary and acquired thrombophilic States in obstetric practice: (clinical aspects, diagnosis, tactics of the Veda-niya, approaches to therapy) hands. for the doctors. Novosibirsk, 2011: 180 (in Russian).
- Leistra-Leistra M.J. [et al.] Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: a thrombophilic connection between pregnancy complications and neonatal thrombosis? // *Placenta.* 2004; 25 (A): S102–S105.
- Ilyina A. Y. Antifosfolipidnyie antitela i endotoksinemiya u zhenshin s kardiovaskulyarnoy patologiyey i ih novorozhdennykh [Antiphospholipid antibodies and endotoxemia in women with cardiovascu popular pathology and their newborn infants] // *Pediatriya – Pediatrics.* 2004; 1: 28–33 (in Russian).
- Tuyhy J., Harrison A. Prenatal transfer of anticardiolipin antibodies associated with fatal neonatal aortic thrombosis // *Austral. a. New Zealand J. of Obstetrics a. Gynaecology.* 2005; 45(2): 175–176.
- Karnyushina E. A., Zaynulina M. S. Disorders of hemostasis, methods of their correction and the outcomes of pregnancy in patients with thrombophilia and recurrent pregnancy loss // *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2009; 4: 71–78 (in Russian).
- Koch N. In. Voronina E. N., Filippenko M. L. study of the influence of polymorphism of genes associated with thrombophilia, the formation of obstetric pathology (preeclampsia, vechnoe miscarriage) // *Burkhanova read: Tr. III Sib. scientific.-pract. Conf. hematologists.* Barnaul, 2010: 121 (in Russian).
- Karnyushina E. A., Zaynulina M. S. Narusheniya sistemyi gemostaza, metodyi ih korrektsii i ishodyi beremennosti u bolnykh s trombofiliey i nevyinashivaniem [Disorders of hemostasis, methods of their correction and the outcomes of pregnancy in patients with thrombophilia and recurrent pregnancy loss] // *Tromboz, gemostaz i reologiya – Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2009; 4: 71–78 (in Russian).
- Koch N. In. Voronina E. N., Filippenko M. L. Issledovanie vliyaniya polimorfizma genov, assotsiirovannykh s trombofiliey, na formirovanie akusherskoy patologii (gestoz, privyichnoe nevyinashivanie beremennosti) [A study of the influence of polymorphism of genes associated with thrombophilia, the formation of obstetric pathology (preeclampsia, habitual miscarriage)] Barkaganovskie chteniya. Tr. III sib. nauch.-prakt. konf. gematologov – Barkagan's read: Tr. III Sib. scientific.-pract. Conf. hematologists. Barnaul Publ., 2010: 121 (in Russian).
- Helgadottir L. B. [et al.]. The association of inherited thrombophilia and intrauterine fetal death: a case-control study // *Blood Coagulation a. Fibrinolysis.* 2011; 22(8): 651–656.
- Pogliani L. [et al.]. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) homozygosity and neonatal out-

- come: follow-up of 42 pregnancies at risk // *J. of Child Neurology*. 2010; 25 (6): 701–704.
19. Pikalov I. V. Mehanizmy, diagnostika i puti korrektsii vazhneyshih narusheniy gemostaza u nedonoshennykh novorozhdennykh [Mechanisms, diagnosis and ways of correction of critical violations hemostasis in preterm infants: author. dis. ... d-ra med. sciences]. Barnaul, 1998: 34 (in Russian).
  20. Elektronnyy resurs [Electronic resource] URL: <http://www.infamed.com/stat/s05.html> (in Russian).
  21. Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative hemostasis and thrombosis [S. l.]: El-sivier, 2002: 672.
  22. Idrisova M. Klinicheskoe znachenie diagnostiki i korrektsii narusheniy v sisteme gemostaza u beremennykh starshe 35 let [The clinical value of diagnostics and correction of violations in the hemostatic system in pregnant women older than 35 years] // *Vrach – Doctor*. 2007; 4: 69–70 (in Russian).
  23. Bitsadze V. O. Printsipy diagnostiki i patogeneticheskoy profilaktiki osnovnykh oslozhneniy beremennosti, obuslovlennykh trombofiliey [Principles of diagnostics and pathogenetic prophylaxis of the basic complications of pregnancy caused by thrombophilia]: author. dis. ... d-ra med. sciences]. M., 2003: 52 (in Russian).
  24. Mello G. [et al.] Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study // *Hypertension*. 2005; 46 (6): 1270–1274.
  25. Sharygin S.A. [et al.] Dopolnitelnyye markery platsentarnoy nedostatochnosti pri gestoze, soprovozhdayushchaya narusheniyami rodovoy deyatelnosti [Additional markers of placental insufficiency in preeclampsia, accompanied by impaired labor activity] // *Arh. patologii – Arch. pathology*. 2008; 2: 12–14 (in Russian).
  26. Yudaeva L.S., Makatsariya A.D. Profilaktika i korrektsiya trombogemorragicheskikh oslozhneniy vo vremya beremennosti i pri kesarevom sechenii u bolnykh s vrozhdennymi zabolevaniyami soedinitelnoy tkani [Prevention and correction of thrombohemorrhagic complications during pregnancy and cesarean section in patients with congenital over-diseases of connective tissue] // *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and gynecology*. 2006; 6: 20–23 (in Russian).
  27. Arias F. [et al.] Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta // *J. of Matern.-Fetal Medicine*. 1998; 7 (6): 277–286.
  28. Levy R.A. [et al.] Placental pathology in antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 1998; 7 (20): 81–85.
  29. Tabolin V.A. [et al.] Klinicheskoe znachenie pokazateley gemostaza v geneze zabolevaniy novorozhdennykh ranne-go neonatalnogo perioda, rodivshihnya u zhenschin s kardiovaskulyarnoy patologiyey [Clinical value of indicators of hemostasis in the Genesis of diseases of newborns of the early neonatal period born to women with cardiovascular pathology] // *Pediatrics – Pediatrics*. 2006; 1: 22–26 (in Russian).
  30. Chuprova A.V. Sistema svertyvaniya krovi i ee narusheniya u novorozhdennykh (funktsionalno-strukturnyye osobennosti, metody diagnostiki i kontroliruemoy terapii) [The system of blood coagulation and its disorders in the newborn (functional and structural features, methods of diagnostics and controlled therapy): autoref. dis. ... d-ra med. sciences]. M., 1994: 35 (in Russian).
  31. Sturov V.G. Nasledstvennyye strukturnyye anomalii fibrinogena (disfibrinogenemii): podhody k diagnostike i napravlennoy terapii u detey [Hereditary structural abnormalities of fibrinogen (dysfibrinogenemia-MIA): approaches to diagnosis and targeted therapy in children] // *Byul. sib. meditsiny – Bull. sib. medicine*. 2008; 2: 173–174 (in Russian).
  32. Franchini M. [et al.] Neonatal dysfibrinogenemias and thromboembolic emergencies // *Annals of Hematology*. 2006; 85 (8): 552–554.

Received September 20.2016

Accepted December 01.2016

**Belousova Tamara V.**, MD, Professor, Head of Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

**Marinkin Igor' O.**, MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

**Plyushkin Valeriy A.**, PhD, Assistant of Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

**Leonova Alena A.**, Assistant of Department of Pediatrics and Neonatology, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Belousova Tamara V.**, e-mail: [belousovatv@ngs.ru](mailto:belousovatv@ngs.ru).