

УДК 618.36. 612. 115.2

*Гребнева О. С., Зильбер М. Ю., Агаян Х. Г.*

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ ПЛАЦЕНТЫ, ИХ СВЯЗЬ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Цель — выявить взаимосвязь особенностей функционального состояния гемостаза с генетически-обусловленными тромбофилиями у женщин с преждевременной отслойкой плаценты. Материалы и методы. Обследованы 167 пациенток, из которых 117 человек составили основную группу — женщины с преждевременной отслойкой плаценты в сроке гестации от 22 до 41 недели; 50 пациенток составили группу контроля — женщины с самопроизвольно наступившей беременностью, нормальными родами, в результате которых родился здоровый доношенный ребенок. Все женщины были обследованы на носительство мутаций генов системы гемостаза: мутация в гене фибриногена бета, мутация в гене коагуляционного фактора II, мутация в гене активатора плазминогена, мутация в генах фолатного цикла (MTHFR 677, MTGFR 1298). Также проводилось исследование состояния системы гемостаза, которое оценивалось по уровню МНО, АЧТВ, фибриногена, РФМК, количества тромбоцитов. Выводы. 1. Достоверно чаще в основной группе встречается мутация гена ингибитора активатора плазминогена 59,8% (70\117) vs 38% (19\50) и увеличивает шанс возникновения преждевременной отслойки плаценты в 2,42 раза [95% ДИ 1,21–4,8]. 2. Наиболее чувствительными к изменениям функциональной активности крови у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты являются тесты МНО и РФМК. Но относятся к диагностическим показателям среднего качества: АУС для МНО 0,61 для РФМК 0,63. 3. Корреляционной зависимости в изменениях показателей системы гемостаза с различными мутациями генов системы гемостаза не выявлено.

**Ключевые слова:** отслойка плаценты, тромбофилия, гемостаз, МНО, РФМК

### Введение

Преждевременная отслойка плаценты является акушерским осложнением, которое связано со значительным уровнем материнской и младенческой заболеваемости и смертности [1, 2, 3]. По данным Областного перинатального центра г. Екатеринбурга, кровотечения в связи с отслойкой и предлежанием плаценты за последние пять лет регистрируются от 10,5 до 14,7 на 1000 родов [4]. В популяции отслойка плаценты различной степени, по данным ряда авторов, встречается примерно от 1 до 3% всех беременностей [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. В виду витальной угрозы данной патологии для матери и плода, крайне важным является выяснение причин ее происхождения и возможности предсказать столь опасное осложнение гестации. Анализ различных аспектов современного уровня понимания этой проблемы позволяет полагать, что необычайно выражена «многофакторность» патогенеза преждевременной отслойки плаценты. Но, тем не менее, несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема ее патогенеза не может считаться окончательно решённой. Существует ряд доказательств, что преждевременная отслойка плаценты происходит в семьях. Так в 5% случаев отслойка плаценты происходила у родственников первой степени [13, 3]. Отслойка тяжелой степени была связана с двукратным риском преждевременной отслойки у сестер [7, 14], тогда как отслойки средней и легкой степени тяжести не увеличивали риск возникновения этой патологии у родственни-

ков [1]. Было определено, что женщины с анамнезом преждевременной отслойки плаценты имеют 7–20-кратный риск отслойки в последующих беременностях, и они должны входить в группу высокого риска [8]. Преждевременная отслойка плаценты рецидивирует в 3–17% после одного эпизода и в 19–25% после двух эпизодов [3, 9, 13, 14]. Учитывая эти данные, возникло предположение о наследственной предрасположенности к преждевременной отслойке плаценты. Ряд исследователей связывает данную патологию с генетически обусловленной тромбофилией [6, 10, 11, 15, 16, 17]. Несмотря на то, что статистико-популяционные исследования, посвященные роли врожденных дефектов гемостаза в этиологии преждевременной отслойки плаценты активно ведутся с середины 90-х годов, единого взгляда на эту проблему не выработано. В настоящее время наибольший интерес представляют следующие тромбофилии: наследственные — мутация гена MTHFR C677T, мутация гена MTHFR C1298T, полиморфизм гена PAI-1, мутация гена FV (Leiden), мутация гена фибриногена, мутация гена протромбина FII. Согласно вышеизложенному, мы считаем актуальным рассмотрение особенностей коагуляционного гемостаза у женщин, являющихся носителями наследственной тромбофилии и с преждевременной отслойкой плаценты во время беременности.

**Цель** — выявить взаимосвязь особенностей функционального состояния гемостаза с генетически-обусловленными тромбофилиями у женщин с преждевременной отслойкой плаценты.

### Материалы и методы

Клиническим материалом послужили результаты обследования 167 пациенток, из которых 117 человек составили основную группу — женщины с преждевременной отслойкой плаценты в сроке гестации от 22 до 41 недели; 50 пациенток составили группу контроля — женщины с самопроизвольно наступившей беременностью, нормальными родами, в результате которых родился здоровый доношенный ребенок. В исследование вошли пациентки репродуктивного возраста (от 17 до 43 лет), госпитализированные в гинекологическое отделение МБУ ЦГКБ 24 и родильный дом МБУ ЦГКБ № 20.

Критериями исключения из основной группы явились: 1. Пациентки с преждевременной отслойкой плаценты на фоне предлежания плаценты; 2. Пациентки после ВРТ; 3. Пациентки с многоплодной беременностью; 4. Пациентки, у которых преждевременная отслойка плаценты возникла в результате механического воздействия (травма, криминальное вмешательство).

Структура преждевременной отслойки плаценты во время беременности в зависимости от срока гестации была следующей. В сроке от 22 до 27 недель беременности преждевременная отслойка плаценты произошла у 21 (17,9 %) женщин; в сроке от 28 до 36 недель беременности у 32 (27,3 %) человек; в сроке гестации от 37 до 41 недели у 64 (54,7%) женщин.

Все женщины были обследованы на носительство мутаций генов системы гемостаза: мутация в гене фибриногена бета, мутация в гене коагуляционного фактора II, мутация в гене активатора плазминогена, мутация в генах фолатного цикла (MTHFR 677, MTGFR 1298). Также проводилось исследование состояния системы гемостаза, которое оценивалось по уровню МНО, АЧТВ, фи-

бриногена, РФМК и количества тромбоцитов. Полученные данные заносились в таблицу формата Microsoft Excel, Version 2003 (Microsoft Software, USA). Для статистического анализа использовалась демо-версия MedCalc. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью теста Шапиро-Уилка, а также визуальным методом с помощью построения диаграмм распределения. Наличие выпадающих переменных исследовалось с помощью коробчатого графика (box-plot). Размер анализируемой популяции представлен как «n». За уровень статистической значимой разницы было принято значение  $p < 0,05$  (вероятность случайной ошибки менее 5%), при условии, что 95% доверительный интервал (ДИ) не включал 0 (нулевое значение). Качественные признаки описаны как абсолютная и относительная частота встречаемости. Сравнительный анализ параметрических данных между группами проводился критерием Стьюдента, для непараметрических данных Манна-Уитни. Относительную силу взаимосвязи между предикторами (факторами риска) определяли как отношение шансов (ОШ).  $ОШ > 1$  с 95% ДИ  $> 1$  означало важную роль фактора; при  $ОШ = 1$  фактор не оказывал воздействия. Корреляционный анализ использовался для определения наличия взаимосвязи между двумя признаками в группе, а также для определения силы связей между признаками в группах, т.е. осуществлялся межгрупповой корреляционный анализ. Для определения прогностического значения диагностического теста строились ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic) с последующим определением чувствительности и специфичности в точке разделения.

#### Результаты и обсуждение

Средний возраст в основной группе составил 27,9 (5,6) лет в группе контроля 27 (5,2) лет  $p = 0,231$ . Соматический анамнез и генеративная функция женщин с преждевременной отслойкой плаценты более отягощены. В основной группе преобладали патологии сердечно-сосудистой системы 39,3% (46/117), мочевого выделительной 21,4% (25/117), хроническая венозная недостаточность 15,4% (18/117), тогда как в группе контроля данные показатели составили 14% (7/50)  $p < 0,001$ , 8% (4/50)  $p = 0,001$  и 4% (2/50)  $p = 0,031$  соответственно. В структуре гинекологической патологии у женщин с преждевременной отслойкой плаценты преобладали эндометрит 14,5% (17/117), vs 2% (1/50)  $p < 0,001$ ; бесплодие 17,1% (20/117), vs 4% (2/50)  $p < 0,001$ ; доброкачественные образования яичников 9,4% (11/117), vs 4% (2/50)  $p = 0,014$ . Акушерский анамнез был достоверно чаще отягощен самопроизвольными выкидышами 16,2% (19/117), в группе контроля данный показатель составил 6% (3/50)  $p < 0,001$ , и несостоявшийся выкидыш 11,9% (14/117) vs 6% (3/50)  $p = 0,031$ . Достоверно чаще в основной группе встречался рубец на матке 13,7% (16/117), vs 2% (1/50)  $p < 0,001$ . По паритету статистически достоверных отличий выявлено не было.

Полученные результаты отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин с преждевременной отслойкой плаценты не противоречат данным других авторов [1, 3, 8, 9, 12]. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания во время беременности могут привести к морфологическим и функциональным изменениям сосудов, связанных с сужением их просвета. При этом уже в ранние сроки беременности возникают нарушения в плацентарном ложе, что в последствие может приводить к развитию патологических состояний в различные сроки гестации. Наличие хронической венозной недостаточности, по данным А. Г. Савицкого, вполне укладывается в схему «гипотонического» варианта развития преждевременной отслойки плаценты. Заболевания мочевого выделительной системы сопровождаются множественными нарушениями иммунной, ренин-ангиотензин-альдостероновой и свертывающей систем. Кроме того, происходит гиперпродукция катехоламинов и вазопрессина. Все вышеперечисленное приводит к артериальной гипертензии за счет сосудодистонического фактора и гиперкинетического типа кровообращения, к анемии, отекам и интоксикации. У пациенток с хроническим пиелонефритом выявляются признаки иммунодефицита. В связи с этим беременных с заболеваниями мочевого выделительной системы относят к группе высокого риска невынашивания [5, 11].

Структура мутаций генов гемостаза представлена на рисунке 1. Доминирующими являлись мутация гена MTHFR C677T 47,8%

(57/117) vs 44% (22/50), мутация гена MTHFR C1298T 50,5% (59/117) vs 38% (19) и полиморфизм гена PAI-1 59,8% (70/117) vs 38% (19/50).

Отношение шансов возникновения преждевременной отслойки плаценты у беременных с наличием мутаций в гене фибриногена бета ОШ 1,2 (ДИ 0,32–4,99)  $p = 0,736$ ; для мутации в гене коагуляционного фактора II ОШ 0,69 (ДИ 0,11–4,2)  $p = 0,690$ ; для мутации в гене активатора плазминогена ОШ 2,42 (ДИ 1,21–4,8)  $p = 0,011$ ; для мутации в генах фолатного цикла: MTHFR 677 ОШ 1,15 (ДИ 0,59–2,27)  $p = 0,688$  и MTGFR 1298 ОШ 1,66 (ДИ 0,83–3,29)  $p = 0,146$ .

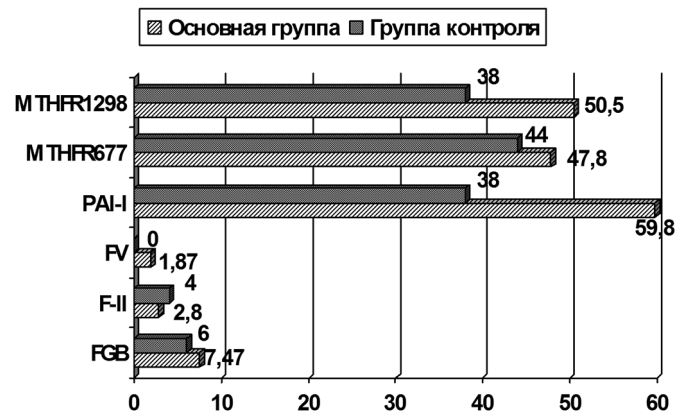


Рис. 1. Структура генетически обусловленных тромбофилий в сравниваемых группах (%).

Анализ некоторых наследственных тромбофилий у женщин с преждевременной отслойкой плаценты демонстрирует роль мутации гена ингибитора активатора плазминогена. Он продуцируется эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц, мегакариоцитами и накапливается в тромбоцитах, которые на месте повреждения сосуда активируются и выделяют избыточное количество ингибитора активатора плазминогена 1, предотвращая этим преждевременный лизис фибрина. При мутации данного гена происходит повышение концентрации белка ингибитора активатора плазминогена 1 в плазме крови, что приводит к повышению риска тромбообразования в межворсинчатых или спиральных артериях плаценты [6, 15, 17]. Дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля в результате повышенной продукции PAI-1 связан не только с повышением уровня фибрина в маточных сосудах и снижением маточно-плацентарного кровотока, но также играет важную роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. Таким образом, повышенная продукция PAI-1 создает предпосылки для развития в дальнейшем патологических состояний при беременности, в том числе и преждевременной отслойке плаценты [16, 17].

Наиболее доступными диагностическими тестами в условиях стационара являются определение тромбоцитов, АЧТВ, МНО, фибриноген, РФМК. В связи с этим мы поставили задачу определить клинико-диагностическое значение изменений данных показателей коагуляционного потенциала крови у женщин с преждевременной отслойкой плаценты и выявить связь с наличием различных вариантов наследственных тромбофилий. Статистически достоверное отличие мы видим между показателями АЧТВ, МНО и РФМК. Полученные данные продемонстрированы в таблице 1.

Таблица 1  
Изменение показателей системы гемостаза в сравниваемых группах

	Основная группа (n=117)	Группа контроля (n=50)	Достоверность p
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	203,9 [95%ДИ 198-255]	215 [95% ДИ 186-270]	P=0,0724
АЧТВ (сек.)	32,6 [95% ДИ 32-34]	34,7 [95% ДИ 33-36]	P=0,022
МНО	0,78 [95%ДИ 0,7-0,88]	0,98 [95%ДИ 0,89-1,0]	p<0,001
Фибриноген (г/л)	5,3 [95% ДИ 2-7,7]	3,6 [95% ДИ 1,9-5,1]	p=0,23
РФМК (мг/100 мл)	17 [95% ДИ 13-28]	13 [95% ДИ 4-26]	p<0,001

Для выявления чувствительности и специфичности данного теста была построена ROC кривая. Cut-off point для РФМК равна 17, чувствительность составили 48 [95% ДИ 42,6–69,8], специфичность 82 [95% ДИ 63,5–91]. AUC 0,63, что свидетельствует о среднем качестве данного диагностического показателя в качестве критерия состояния свертывающей системы. Cut-off point для МНО — 1. Чувствительность 94 [95% ДИ 83,5–98,7], специфичность 30,2 [95% ДИ 19,9–42,7]. AUC 0,61 — среднее качество диагностического теста.

Изучение ряда показателей коагуляционного потенциала крови в исследуемых группах выявило статистически достоверные отличия МНО и РФМК. По своей сути, анализ на МНО является одним из исследований на протромбин. Протромбин является фактором II свертывания крови. Данный белок является предшественником тромбина — белка, который стимулирует формирование тромба. Снижение данного индекса свидетельствует о повышенной свертываемости крови, повышение говорит о существующем риске кровотечения. РФМК-тест предназначен для количественного определения в плазме крови растворимых фибриномономерных комплексов, являющихся маркерами тромбинемии при внутрисосудистом свертывании крови. Повышение уровня РФМК в плазме характерно для активации свертывания крови. Чем больше их концентрация, тем выше риск внутрисосудистого тромбообразования (при тромбофилии, тромбозах и ДВС-синдромах). Полученные изменения функционального состояния системы гемостаза носят закономерный характер у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты и свидетельствуют о напряжении и активации свертывающей системы [18]. Однако МНО и РФМК относятся к показателям среднего качества. Вероятно, это связано с тем, что происходит адаптация системы гемостаза при развивающейся беременности, достигающая максимальной выраженности перед родами. Происходит увеличение концентрации фибриногена, отмечается повышение протромбинового индекса, укорочение АЧТВ. К концу беременности наблюдается резкое снижение фибринолитической активности. К концу III триместра беременности в сыворотке крови повышается концентрация продуктов деградации фибрина и фибриногена — РФМК, что указывает на активацию процессов внутрисосудистого свертывания крови в маточно-плацентарном кровотоке [5, 17]. Поэтому в условиях отсутствия системного нарушения гемостаза: ДВС-синдроме, — чувствительность и специфичность этих тестов снижена.

При определении корреляционной зависимости между изучаемыми показателями коагуляционного гемостаза и мутациями генов гемостаза взаимосвязи выявлено не было.

Таблица 2

Корреляция показателей системы гемостаза с наследственными тромбофилиями (r)

	FGB	PAI-1	F-II	MTHFR677	MTHFR1298	FV
АЧТВ	0,13	0,07	0,04	0,05	0,14	0,08
МНО	0,06	0,04	0,07	0,04	0,12	0,10
РФМК	0,06	0,02	0,12	0,09	0,04	0,14

Отсутствие корреляционной зависимости в изменениях показателей системы гемостаза с различными мутациями генов системы гемостаза позволяет предположить о необходимости поиска наиболее чувствительных показателей оценки системы гемостаза. Этот факт был учтен при планировании проспективного исследования. Кроме того, работа свертывающей системы крови непрерывно связана с работой других регуляторных систем, например иммунной. Материнский иммунитет подвергается тонкому регулированию для того, чтобы существовал полуаллогенный эмбрион и поддерживает иммунную защиту против потенциальных патогенов. Для беременности свойствен провоспалительный статус. Там, где есть воспаление, всегда имеет место гиперкоагуляция и тромбозы. Там, где есть тромбоз, там всегда есть воспаление. Гиперкоагуляция, тромбозы и воспаление — эти понятия взаимосвязаны. В связи с этим для фенотипической реализации генетических предрасположенностей необходима совокупность предрасполагающих обстоятельств [17]. Полученные данные подтверждают «многофакторность» патогенетических механизмов в развитии преждевременной отслойки плаценты [10] и необходимость рас-

смотрения этой проблемы с точки зрения совокупности изменений различных регуляторных систем.

#### Выводы

1. Достоверно чаще в основной группе встречается мутация гена ингибитора активатора плазминогена — 1 59,8% (70/117) vs 38% (19/50) и увеличивает шанс возникновения преждевременной отслойки плаценты в 2,42 раза [95% ДИ 1,21–4,8].
2. Наиболее чувствительными к изменениям функциональной активности крови у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты являются тесты МНО и РФМК. Но относятся к диагностическим показателям среднего качества: AUC для МНО равен 0,61 для РФМК 0,63.
3. Корреляционной зависимости в изменениях показателей системы гемостаза с различными мутациями генов системы гемостаза не выявлено.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Krupitzki H.B., Gadow E.C., Gili J.A., Comas B., Cosentino V.R., Saleme C., Murray J.C., Lopez Camelo J.S. Environmental risk factors and perinatal outcomes in preterm newborns, according to family recurrence of prematurity. *Am J Perinatol.* 2013; 30(6): 451–61.
2. Norwitz E.R., Belfort M.A., Saade G.R., Miller H. *Obstetric Clinical Algorithms: Management and Evidence.* New Haven: Wiley-Blackwell; 2010.
3. Tikkanen, M., Gissler M. Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling. *Prenatal Diagnosis.* 2011; 4 (31): 410-12.
4. Жилин А.В., Слабинская Т.В., Беломестнов С.Р., Ильиных В.В. Органосохраняющая тактика при аномалиях плацентации. Материалы III Общероссийского научно-образовательного семинара «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. «Здоровье женщины — здоровье нации». Казань; 2013; 128-31.
5. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. *Акушерство: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
6. Ходжимуратова Г.А., Султанов С.Н. Генетические факторы тромбофилии и их значение при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. *Врач-аспирант.* 2012; 55(6): 107-12.
7. Ananth C.V., Smulian J.C., Demissie K., Vintzileos A.M., Knuppel R.A. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol.* 2001. 153 (8): 771-78.
8. Baumann P., Blackwell S.C., Schild Ch., Berry S.M., Friedrich H.J., Mathematic modeling to predict abruptio placentae. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; N 183: 815-22.
9. Ghaheh H., Feizi A., Mousavi M., Sohrabi D., Mesghari L., Hosseini Z., Risk factors of placental abruption. *J Res Med Sci.* 2013; 18(5): 422–26.
10. Kinzler W.L., Prasad V., Ananth C.V. Effect of Maternal Thrombophilia on Placental Abruption: Histologic Correlates. *The J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(3): 243–48.
11. Moore A., Enquobahrie D.A., Sanchez S.E., Ananth C.V., Pacora P.N., Williams M.A. A genome-wide association study of variations in maternal cardiometabolic genes and risk of placental abruption. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2012; 3(4): 305–13.
12. Wandabwa J., Doyle P., Paul K., Wandabwa M., Aziga F. Risk factors for severe abruptio placentae in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *Afr Health Sci.* 2005; 5(4): 285–90.
13. Rasmussen S., Irgens L.M., Dalaker S. The effect on the likelihood of further pregnancy of placental abruption and the rate of its recurrence. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1997; N 104: 1292-95.
14. Heiskanen N., Heinonen S., Kirkinen P. Obstetric prognosis in sisters of preeclamptic women – implications for genetic linkage studies. *BMC Womens Health.* 2003; 3(1): 1-5.
15. Зарудская О.М., Чурносков М.И. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности. *Акушерство и гинекология.* 2013; N 7: 4-7.
16. Кирющенков П.А., Ходжаева З.С., Тетруашвили Н.К., Донников А.Е., Белоусов Д.М., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних

сроках беременности. Акушерство и гинекология. 2012; N 5: 34-7.

17. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011.

18. Воробьев А.И. Руководство по гематологии 4-е изд. М.: Нью-диамед; 2007.

Авторская справка

Гребнева Ольга Сергеевна

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

аспирант кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

aspirant-gkb24@mail.ru

Зильбер Марина Юрьевна

Медицинский центр сети «Медикал Консалтинг Групп»

д. м. н. профессор, руководитель

Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский проспект 18

aza777777@gmail.com

Агаян Хаджак Гамлетович

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

аспирант кафедры акушерства и гинекологии, заведующий женской консультацией МАУ ЦГБ 20,

Российская Федерация, г. Екатеринбург, пер. Гончарный 5

hajak78@mail.ru

*Grebneva O. S., Zilber M. Yu., Agayan H. H.*

## CHANGES OF THE HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH PLACENTA ABRUPTION THEIR RELATIONSHIP WITH INHERITED TROMBOPHILIA

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** The purpose — to reveal the relationship of features of hemostasis with genetically caused thrombophilia of women with premature detachment of the placenta. Materials and methods. Examined 167 patients. The main group (n=117) — women with premature detachment of the placenta in gestational age from 22 to 41 weeks. The control group (n=50) — women with spontaneous pregnancies, normal delivery, resulting in healthy full-term baby was born. All patients were examined for mutations in carrier FGB, F II, PAI-11, FV and a mutation in a gene of plasminogen activator, a mutation in the folate cycle gene (MTHFR 677, MTGFR 1298). Also investigated the indicators of hemostatic system: INR, APTT, fibrinogen, platelet count, SFMC. Conclusions. 1. In the main group is more common mutation of PAI -1 59,8% (70 \ 117) vs 38% (19 \ 50) and increases the chance of placental abruption in a 2.42-fold [95% CI 1,21-4, 8]. 2. More sensitive to changes in the functional activity of the blood in patients with premature placenta abruption are INR tests and SFM. But are diagnostic indicators of average quality: AUC for INR 0.61 to 0.63 SFMC. 3. Correlation dependence in changes of indicators of system of a hemostasis with various mutations of genes of system of a hemostasis it isn't revealed.

**Key words:** placental abruption, thrombophilia, hemostasis, INR, SFMC

### REFERENCES

1. Krupitzki H.B., Gadow E.C., Gili J.A., Comas B., Cosentino V.R., Saleme C., Murray J.C., Lopez Camelo J.S. Environmental risk factors and perinatal outcomes in preterm newborns, according to family recurrence of prematurity. *Am J Perinatol.* 2013; 30(6): 451–61.
2. Norwitz E.R., Belfort M.A., Saade G.R., Miller H. *Obstetric Clinical Algorithms: Management and Evidence.* New Haven: Wiley-Blackwell; 2010.
3. Tikkanen, M., Gissler M. Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling. *Prenatal Diagnosis.* 2011; 4 (31): 410-12.
4. Zhilin A.V., Slabinskaya T.V., Belomestnov S.R., Il'nykh V.V. Organosokhranyayushchaya taktika pri anomal'yakh platsentatsii. [Organ-preserving tactics at anomalies of a placentation.] *Materialy III Obshcherossiyskogo nauchno-obrazovatel'nogo seminara*

«Reproduktivnyy potentsial Rossii: kazanskie chteniya. «Zdorov'e zhenshchiny — zdorov'e natsii». Kazan'; 2013; 128-31. (in Russian)

5. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savel'eva G.M. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. [Obstetrics: national leadership]* M.: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)

6. Khodzhimuratova G.A., Sultanov S.N. Geneticheskie faktory trombofilii i ikh znachenie pri prezhdvremennoy otsloyke normal'no raspolozhennoy platsenty. [Genetic factors of thrombophilia and their importance in premature detachment of normally situated placenta] *Vrach-aspirant.* 2012; 55(6): 107-12. (in Russian)

7. Ananth C.V., Smulian J.C., Demissie K., Vintzileos A.M., Knuppel R.A. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol.* 2001. 153 (8): 771-78.

8. Baumann P., Blackwell S.C., Schild Ch., Berry S.M., Friedrich H.J., *Mathematic modeling to predict abruptio placentae.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; N 183: 815-22.

9. Ghaheh H., Feizi A., Mousavi M., Sohrabi D., Mesghari L., Hosseini Z., Risk factors of placental abruption. *J Res Med Sci.* 2013; 18(5): 422–26.

10. Kinzler W.L., Prasad V., Ananth C.V. Effect of Maternal Thrombophilia on Placental Abruption: Histologic Correlates. *The J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(3): 243–48.

11. Moore A., Enquobahrie D.A., Sanchez S.E., Ananth C.V., Pacora P.N., Williams M.A. A genome-wide association study of variations in maternal cardiometabolic genes and risk of placental abruption. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2012; 3(4): 305–13.

12. Wandabwa J., Doyle P., Paul K., Wandabwa M., Aziga F. Risk factors for severe abruptio placenta in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *Afr Health Sci.* 2005; 5(4): 285–90.

13. Rasmussen S., Irgens L.M., Dalaker S. The effect on the likelihood of further pregnancy of placental abruption and the rate of its recurrence. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1997; N 104: 1292-95.

14. Heiskanen N., Heinonen S., Kirkinen P. Obstetric prognosis in sisters of preeclamptic women – implications for genetic linkage studies. *BMC Womens Health.* 2003; 3(1): 1-5.

15. Zarudskaya O.M., Churnosov M.I. Rol' nasledstvennoy trombofilii v geneze oslozhnennogo techeniya beremennosti. [Role of a hereditary trombofiliiya in genesis of the complicated course of pregnancy.] *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013; N 7: 4-7. (in Russian)

16. Kyrushchenkov P.A., Khodzhaeva Z.S., Tetrushvili N.K., Donnikov A.E., Belousov D.M., Andamova E.V., Tambovtseva M.A. Znachenie polimorfizma gena inhibitora aktivatora plazminogena I tipa (SERPINE1: 5G>4G) pri otsloykakh khoriona i platsenty na rannikh srokakh beremennosti. [The value of polymorphism of plasminogen activator inhibitor type I (SERPINE1: 5G> 4G) for detachments chorion and placenta in early pregnancy.] *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; N 5: 34-7. (in Russian)

17. Makatsariya A.D. Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike. [Thrombo-hemorrhagic complications in obstetric practice.] M.: MIA; 2011. (in Russian)

18. Vorob'ev A.I. *Rukovodstvo po gematologii 4-e izd. [Guide to Hematology]* M.: N'yudiamed; 2007. (in Russian)

Authors

Grebneva Olga S.

Ural State Medical University

Post-graduate Department of Obstetrics and Gynecology

Russian Federation, Yekaterinburg, Repina 3

aspirant-gkb24@mail.ru

Zilber Marina Ju.

The medical center network «Medical Consulting Group»

Ph.D. professor, Head

Russian Federation, Moscow, Lomonosov Avenue 18

aza777777@gmail.com

Agajan Hadzhak G.

Ural State Medical University

Post-graduate Department of Obstetrics and Gynecology, Head women's clinic of central city hospital №20

Russian Federation, Yekaterinburg per. Goncharny 5

hajak78@mail.ru