



УДК 618.2:[576.8.095.52:575.113](5071.6)

С.В. Супрун¹, Т.Н. Ларина¹, Е.Б. Наговицына¹, Г.В. Чижова³, О.Н. Морозова^{1,2}

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПРИАМУРЬЯ

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства,
680022, ул. Воронежская, 49, корп. 1, тел./факс 8-(4212)-98-05-91, e-mail: iomid@yandex.ru;

²КГБУЗ «Родильный дом № 2» министерства здравоохранения Хабаровского края,
680020, пер. Казарменный, 4, тел./факс 8-(4212)-21-25-42, e-mail: kgbuz@rd2khv.ru;

³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
министерства здравоохранения Хабаровского края,
680009, ул. Краснодарская, 9, тел./факс 8-(4212)-72-87-15, e-mail: rec@ipkszh.khv.ru, г. Хабаровск

Резюме

На основе обследования 460 беременных женщин коренного и пришлого населения Приамурья, методом Real-Time PCR дана сравнительная характеристика встречаемости полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в зависимости от этнической принадлежности и условий проживания. Генотип CC встречался у 42,8 % беременных пришлого и 29,1 % – коренного населения. Гетерозиготный вариант (CT) изучаемого генотипа выявлен в 50,3 % и 65,8 % случаев, гомозиготный (TT) – у 6,9 % и 5,1 % женщин соответственно. При оценке течения беременности выявлено, что при мутантном гетерозиготном генотипе MTHFR чаще встречаются угроза прерывания беременности, отеки беременных, частые респираторно-вирусные инфекции и обострение хронической соматической патологии. Для носителей мутантного гомозиготного варианта характерны более тяжелые осложнения для женщин (ранний токсикоз, высокий риск плацентарной недостаточности, анемические состояния) и для плода (врожденные пороки, хроническая гипоксия и задержка внутриутробного развития).

Полученные результаты имеют диагностическую значимость и требуют персонализированного подхода к проведению диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: беременные женщины, гены фолатного цикла (MTHFR), коренное и пришлое население.

S.V. Suprun¹, T.N. Larina¹, E.B. Nagovitsina¹, G.V. Chijova², O.N. Morozova^{1,2}

GENETIC VARIATION OF THE FOLATE CYCLE AND PREGNANCY OF THE WOMEN OF THE AMUR REGION

¹Khabarovsk branch of Federal state budgetary scientific institution «Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration» – Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood;

²Regional state budget institution Health «Maternity Hospital № 2» of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory;

³Territorial State Budget Educational Institution of Additional Professional Education
«Postgraduate Institute for Public Health Workers», Khabarovsk

Summary

Based on the survey of 460 pregnant indigenous and newly come women of the Amur region, by the Real-Time PCR method comparative characteristics of occurrence of polymorphism of methylenetetrahydrofolate (MTHFR) depending on ethnicity and living conditions are made. Genotype CC was found in 42,8 % of pregnant of newly come women and 29,1 % of the indigenous population. The heterozygous variant (CT) genotype had studied at 50,3 % and 65,8 % of cases, homozygous (TT) – 6,9 % and 5,1 % of women, respectively. In the evaluation of pregnancy revealed that in the mutant heterozygous genotype MTHFR bowl meet the threat of interruption of pregnancy, pregnant swelling, frequent respiratory

viral infection and exacerbation of chronic somatic pathology. For carriers of mutant homozygous variant is characterized by more severe complications for women (early morning sickness, high risk of placental insufficiency, anemic state) and to the fetus (birth defects, chronic hypoxia and intrauterine growth retardation).

The results have diagnostic significance, and require a personalized approach to diagnosis and treatment and preventive measures.

Key words: pregnant women, the genes of folate cycle (MTHFR), the indigenous and newly come population.

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Ключевым энзимом является 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR), которая переводит фолиевую кислоту в ее активную форму. Ген MTHFR, контролирующий данные реакции, локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов. Миссенс-мутация (точечная мутация) C677T, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин (p.Ala222Val) в каталитическом домене белка-фермента, приводя к снижению его активности у гомозиготного варианта по полиморфному аллелю на 70 %, у гетерозиготных генотипов – на 35-50 %. Именно снижение активности данного фермента – одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме [4, 5, 8, 10, 12, 13].

Мутантные генотипы MTHFR по 677 позиции, особенно в сочетании с низким уровнем фолатов, могут выступать как потенциальный фактор риска развития изменений репродуктивной функции: при бесплодии, невынашивании беременности, при фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, задержке развития и формировании пороков развития плода. Среди целого спектра механизмов нарушения фертильности можно обозначить как эффекты гипергомоцистеинемии, так и изменения процессов метилирования ДНК в соматических и половых клетках [1, 2, 6, 7, 9, 12, 14, 15].

Цель исследований – определение частоты встречаемости, структуры полиморфизма гена фолатного цикла (MTHFR) у женщин пришлого и коренного населения Приамурья и оценка течения беременности для оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Для изучения распространенности полиморфизмов гена MTHFR нами было обследовано 460 беременных женщин пришлого и коренного населения, проживающих в условиях городской (г. Хабаровск) и сельской (Нанайский район) местностях Приамурья, вставших на учет в женских консультациях на ранних сроках гестации, методом случайной выборки. На основе заполнения «Паспорта будущих родителей» все женщины были разделены на группы: городские пришлые (289 человек), сельские пришлые (92 человека) европеоидной расы и сельские коренные (79 человек) монголоидной расы – нанайки (*нанайцы – народ, относящийся к коренному населению бассейна Амура [прежнее название – гольды]*).

Исследования соответствовали разработанным программам, утвержденным этическим комитетом Хабаровского филиала ДНЦ ФПД–НИИОМид с информированным добровольным согласием пациентов. При лабораторном обследовании проводился забор венозной крови в утренние часы, натощак. Исследования полиморфизма генов фолатного цикла состояли из двух этапов: пробоподготовки и непосредственного

определения методом ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR) с использованием мультитестовой системы «Генетика метаболизма фолатов» производства фирмы «ДНК-технология». Для оценки распределения полиморфных вариантов гена MTHFR применялись основные критерии диагностики в виде 3 генотипов: нормальный гомозиготный генотип (CC), мутантные генотипы гетерозиготный (CT) и гомозиготный (TT).

Клиническая характеристика течения беременности проводилась на примере пришлого городского населения на базе Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом № 2» министерства здравоохранения Хабаровского края (г. Хабаровск) по разработанной карте с учетом используемых стандартов «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (2012 г.). Динамику течения беременности во всех трех триместрах удалось проследить у 208 пациенток.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных средств пакета «Statistica» (версия 10).

Результаты и обсуждение

Проведенная сравнительная характеристика по частоте встречаемости полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) выявила их особенности у обследуемых беременных.

У женщин городского пришлого населения гомозиготный нормальный (CC) и гетерозиготный мутантный (CT) генотипы встречались практически в равных долях (47,4 % и 46,7 %) соответственно (рисунок).

У женщин сельского пришлого населения в 1,4 раза преобладал гетерозиготный генотип (CT) – 53,3 % в сравнении с гомозиготным нормальным генотипом (CC) – 39,1 %. Особенностью сельского коренного на-

селения (нанайки) являлось достоверное увеличение (в 2,3 раза) частоты встречаемости гетерозиготного генотипа (CT).

Достоверных различий в показателях мутантного гомозиготного (TT) генотипов MTHFR у беременных пришлого городского и сельского населения не обнаружено.

Нами проведен анализ и дана сравнительная характеристика течения беременности с учетом выявленных измененных генотипов по периодам гестации.

Такое осложнение как рвота беременных (токсикоз) в 1-м триместре встречалось во всех наблюдае-

мых группах с различной частотой. У женщин с мутантным гомозиготным генотипом MTHFR данное состояние отмечалось в 1,4 раза чаще (50,0 %), чем у женщин с мутантным гетерозиготным (35,6 %) и в 1,7 раза с нормальным (29,3 %) вариантами. Высокий риск развития плацентарной недостаточности зарегистрирован у пациенток при мутантном гомозиготном варианте (41,7 %), что в 1,5 раза выше показателей с нормальным генотипом (28,3 %). Такая же тенденция отмечена и для анемических состояний уже на ранних сроках беременности: у лиц, гомозиготных по данной мутации, клинико-лабораторные признаки выявлялись достоверно чаще (16,7 %) в сравнении с группой с нормальным генотипом (7,6 %).

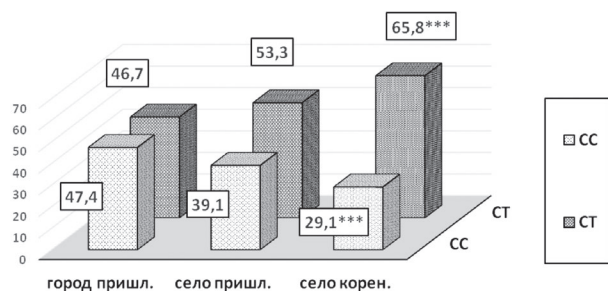


Рис. Частота встречаемости (%) нормального гомозиготного (CC) и мутантного гетерозиготного (CT) вариантов полиморфизма гена MTHFR (C677T) у женщин пришлого и коренного населения

При обследовании взятых на учет беременных выявлено, что только 5,4 % из них можно считать практически здоровыми. Преобладающее большинство женщин страдали соматической патологией, наиболее часто встречалась патология желудочно-кишечного тракта (50,5 %). На втором месте по частоте встречаемости находилась патология нервной системы в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (32,4 %). Женщины, страдающие заболеваниями мочевыделительной системы, составили 26,0 %. У 35,8 % беременных женщин отмечался отягощенный аллергологический анамнез. По поводу патологии щитовидной железы наблюдались 21,6 % женщин. Только 11,8 % обследованных знали о факте наличия анемии до беременности. У 6,4 % женщин в анамнезе отмечались различные кровотечения (носовые, желудочно-кишечные и другие). В связи с этим при наличии гетерозиготных мутаций у женщин в 1 триместре обострение хронической патологии (16,3 %) встречалось в 3 раза чаще ($p < 0,05$) в сравнении с нормальным генотипом (5,4 %).

Литература

1. Абдулраб А.С. Роль тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2006. – 22 с.
2. Бескоровайная Т.С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – С. 89.
3. Гречанина Е.Я. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2010. – № 29. – С. 27-59.

Особенно важен тот факт, что у беременных с гомозиготным мутантным генотипом более часто (8,3 %), в 7,5 раз, чем при нормальном полиморфизме гена MTHFR (1,1%) были выявлены маркеры врожденных пороков развития плода ($p < 0,05$).

Оценка течения беременности второго триместра у наблюдаемых женщин представлена следующими данными. У пациенток, носителей гетерозиготного варианта MTHFR в 1,4 раза чаще отмечалась угроза прерывания беременности (32,7 %), в 2,6 раза – отеки беременных (8,7 %) и в 1,3 раза более частые ОРВИ (27,9 %) в сравнении с группой с нормальным генотипом (23,9 %, 3,3 %, 21,7 % соответственно). Группа женщин с мутантным гомозиготным вариантом гена MTHFR характеризовалась формированием анемических состояний у 66,7 % беременных, что в 1,6 чаще, чем у женщин с гетерозиготным (41,3 %) и с нормальным (43,5 %) генотипами. Во время 2-го УЗИ-скрининга в 8,3 % случаев подтвердились врожденные пороки развития плода у беременных с мутантным гомозиготным полиморфизмом.

В третьем триместре у женщин с гетерозиготным вариантом гена MTHFR сохранялась угроза прерывания беременности у 21,2 % женщин, что в 1,6 раза чаще, чем с нормальным гомозиготным генотипом (13,0 %). Практически с той же частотой, как и на более ранних сроках, у женщин в третьем триместре встречались перенесенные ОРВИ (22,1 %) и обострения хронической патологии (19,2 %) при наличии мутантных гетерозигот, что в 1,4-1,5 раз чаще, чем в группе пациенток без мутаций по данному гену. Результатом осложненного течения беременности на фоне мутантного гомозиготного генотипа MTHFR являются диагностируемая внутриутробная гипоксия (33,3 %), задержка внутриутробного развития плода (8,3 %) и сформированные пороки у детей.

В связи с тем, что мутации MTHFR играют определенную роль в развитии акушерских осложнений и репродуктивных потерь, полученные нами результаты имеют диагностическую значимость и требуют персонализированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий. Необходимо включение данных исследований в диагностический алгоритм на этапе прегравидарной подготовки или в ранние сроки гестации при постановке на учет в женских консультациях для формирования групп риска, что позволит проводить патогенетически обоснованную и своевременную коррекцию выявленных гестационных нарушений.

4. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Аминтаева Л.А. и соавт. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 98-103.
5. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Степанян А.В. и соавт. Синдром привычной потери беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Современный комплексный подход к диагностике и терапии // Проблемы репродукции. – 2011. – № 3. – С. 98-104.

6. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Бабадаева Н.М. и соавт. Полиморфизм гена МТГФР С 677Т и гипергомоцистеинемия у пациентов с потерей беременности и венозными тромбозами // Терапевтический архив. – 2006. – № 6. – С. 70-76.

7. Кох Н.В., Воронина Е.Н., Пасман Н.М., Филипенко М.Л. Исследование влияния генетической предрасположенности к тромбофилии на течение беременности // Вестник НГУ: Серия: Биология, клиническая медицина. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 20-24.

8. Лебеденкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий // Нефрология и диализ. – 2006. – № 4. – С. 329-335.

9. Михайлин Е. С. Встречаемость некоторых наследственных тромбофилий при гестозе и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Медицинская генетика. – 2005. – № 5. – С. 63-66.

10. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции го-моцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции // Гинекология. – 2013. – № 3. – С. 70-74.

11. Трифонова, Е.А. Генетическое разнообразие и структура галлотипов локуса МТНFR в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2 (26). – С. 42-45.

12. Ходжаева З.С., Блинецкая С.Л. Мутация гена МТНFR С677Т и синдром репродуктивных потерь // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – № 6. – С. 339-343.

13. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин // Трудный пациент. – 2013. – № 8-9. – С. 20-26.

14. Hobbs C.A. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome / C.A. Hobbs, S.L. Sherman, P. Yi, et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 623-630.

15. Zetterberg H. No association between the МТНFR A1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease / H. Zetterberg, A. Coppola, A. D'Angelo, et al. // Thromb. Res. – 2002. – Vol. 108. – P. 127-131.

Literature

1. Abdulrab A.S. The role of thrombophilia in development of syndrome of delay of fetus growth: abstract of the thesis ... of candidate of medical science. – M., 2006. – 22 p.

2. Beskorovaynaya T.S. The influence of some genetic factors on disturbance of human reproduction: thesis ... of candidate of medical science. – M., 2005. – P. 89.

3. Grechanina E.Ya. Regular connection between development of some epigenetic diseases and disorder of DNA methylation due to the deficiency of the folate cycle enzymes // Ultrasonic Prenatal Diagnosis. – 2010. – № 29. – P. 27-59.

4. Dobrohotova Yu.E., Dzhobava E.M., Amintayeva L.A., et al. Endothelial dysfunction: homocysteine and nitric oxide in pregnant women of high-risk groups. Modern approaches to therapy. The role of folic acid // Problems of Reproduction. – 2010. – № 6. – P. 98-103.

5. Dobrohotova Yu.E., Dzhobava E.M., Stepanyan A.V., et al. The syndrome of habitual pregnancy loss in patients with isthmio-cervical insufficiency. Modern integrated approach to diagnosis and therapy // Problems of Reproduction. – 2011. – № 3. – P. 98-104.

6. Kalashnikova E.A., Kokarovtseva S.N., Babadaeva N.M., et al. The МТНFR S 677T gene polymorphism and hyperhomocysteinemia in patients with pregnancy loss and venous thrombosis // Therapeutic Archives. – 2006. – № 6. – P. 70-76.

7. Kokh N.V., Voronina E.N., Pasman N.M., Filipenko M.L. The research on the influence of genetic predisposition to thrombophilia on pregnancy // Bulletin of NSU: Series: Biology, Clinical medicine. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 20-24.

8. Lebedenkova M.V. Clinical importance of hyperhomocysteinemia in the progression of nephropathy // Nephrology and Dialysis. – 2006. – № 4. – P. 329-335.

9. Mihaylin E.S. The incidence of some hereditary thrombophilia with preeclampsia and premature detachment of normally situated placenta // Medical Genetics. – 2005. – № 5. – P. 63-66.

10. Tapilskaya N.I., Gaydukov S.N. Elimination of folate deficiency is the main strategy of correction of homocystein-dependent endothelial dysfunction // Gynecology – 2013. – № 3. – P. 70-74.

11. Trifonova E.A. Genetic diversity and haplotype structure of МТНFR locus in the Yakut population // Yakut Medical Journal. – 2009. – № 2 (26). – P. 42-45.

12. Hodzhaeva Z.S., Blinetskaya S.L. The МТНFR C677T gene mutation and the syndrome of reproductive losses // Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. – 2009. – № 6. – P. 339-343.

13. Shih E.V., Mahova A.A. The benefits of correction of folate status with the use of vitamin-mineral complex that contains metafolin // Difficult Patient. – 2013. – № 8-9. – P. 20-26.

14. Hobbs C.A. Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome / C.A. Hobbs, S.L. Sherman, P. Yi, et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 623-630.

15. Zetterberg H. No association between the МТНFR A1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease / H. Zetterberg, A. Coppola, A. D'Angelo, et al. // Thromb. Res. – 2002. – Vol. 108. – P. 127-131.

Координаты для связи с авторами: Супрун Стефания Викторовна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник Лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМиД, тел. +7-914-543-47-13, e-mail: evg-suprun@yandex.ru; Ларина Татьяна Николаевна – соискатель Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМиД, врач акушер-гинеколог; Наговицына Елена Борисовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМиД, тел. +7-914-771-67-48; Чижова Галина Всеволодовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и ги-

некологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края; *Морозова Ольга Николаевна* – младший научный сотрудник Лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМид, врач акушер-гинеколог, зав.



УДК 615.357:616-005.1-08

В.А. Пруд

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК, ПРИМЕНЯЮЩИХ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Перинатальный центр Сахалинской областной клинической больницы, 693004, пр. Мира, 430, тел. 8-(4212)-49-73-71, г. Южно-Сахалинск

Резюме

В статье представлена динамика показателей системы гемостаза у пациенток, применяющих гормональные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон, этинилэстрадиол и дезогестрелл, этинилэстрадиол и гестаген, этинилэстрадиолом и этоногестрелом. Эстрогены и гестагены в составе комбинированных оральных контрацептивов обладают комплексным и сочетанным механизмами действия на показатели гемостаза. У пациенток использующих гормональные контрацептивы увеличивается показатель АПТВ ($p<0,01$), ПТИ по Квику ($p<0,05$) в течение первых 3 месяцев. При подборе гормональной контрацепции следует внимательно изучать семейный и личный тромботический анамнез, проанализировать показатели гемостаза, исключить наличие дополнительных факторов риска (курение, ожирение и пр.) – таким образом можно снизить риск тромботических осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, гормональная контрацепция, гемостазиограмма.

V.A. Prud

HOMEOSTASIS INDEXES' CHANGES IN PATIENTS RECEIVING HORMONAL CONTRACEPTIVES

Perinatal center of Sakhalin regional hospital, Yuzhno-Sakhalinsk

Summary

The article presents the dynamics of homeostasis indexes in patients receiving hormonal contraceptives containing etinilestradiol, drospirenon, etinilestradiol and desogestrell, etinilestradiol and gestagen. Estrogens and progestogens in the combination in oral contraceptives have a complex and compound effect on hemostasis indexes. In the patients taking hormonal contraceptives, index APTV ($p<0,01$), PTE to Quick ($p<0,05$) increased in the first three months. While choosing hormonal therapy it is necessary to study family and personal thrombolytic history, to analyze homeostasis indexes, ruling out additional risk factors (smoking, obesity).

Key words: homeostasis, hormonal contraception, homeostasiogramm.

Несмотря на интенсивное изучение за последние десятилетия влияния оральных контрацептивов на состояние системы гемостаза и их роль в генезе ятрогенных осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, тема остается достаточно актуальной [5, 8, 9, 10, 11].

Влияние КОК на систему коагуляции и фибринолиза в основном зависит от эстрогенового компонента в препарате. Прогестаген может повлиять на связывание тестостерона или кортизола транспортными белками, тем самым оказывая влияние на системы гемостаза и фибринолиза [11]. Роль гестагенового компонента КОК в развитии тромботических осложнений также активно обсуждается в последнее время [5]. Наибольший вклад в развитие сосудистых венозных ослож-

нений вносят заболевания свертывающей системы крови – как наследственные (мутации V факторов по лейденскому типу, в гене протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина III), так и приобретенные (антифосфолипидный синдром). Лидирует среди них наследственная лейденская мутация V фактора и гена протромбина, увеличивая риск венозной тромбоэмболии при приеме КОК в 10-30 раз [2, 3, 4].

Важно учесть, что полученные в последнее десятилетие данные о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, их достаточная распространенность в популяции, должны обязательно учитываться при выборе того или иного метода контрацепции, и особенно при назначении ГК [6, 7, 9, 10]. При подборе гормональной контрацепции пациенткам необходимо