



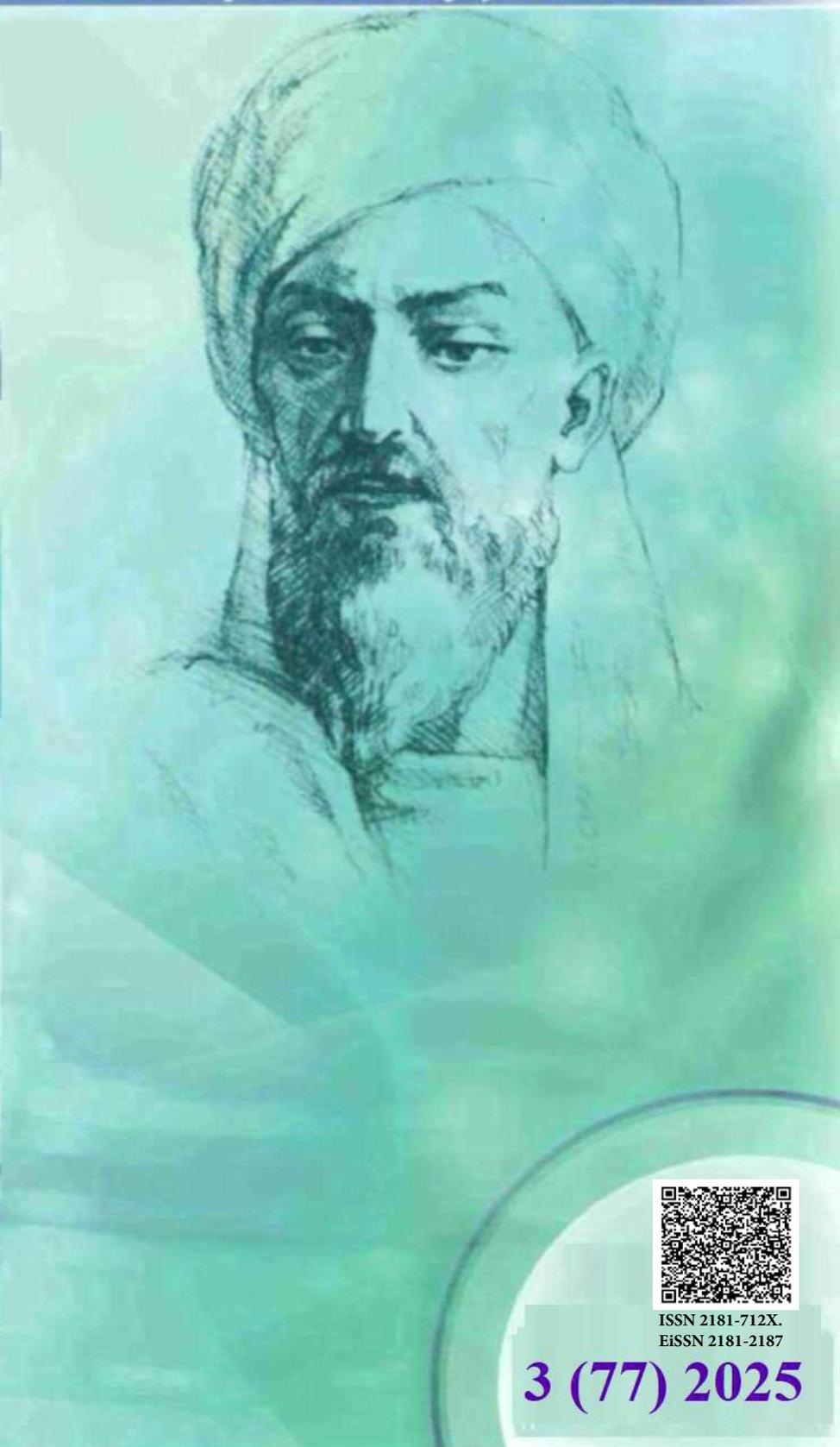
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

3 (77) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

3 (77)

2025

март

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.02.2025, Accepted: 09.03.2025, Published: 14.03.2025

УДК 616/17-618-089

**МУТАЦИИ ФИБРИНОГЕНА, ФАКТОРЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (Обзор литературы)**

Зарипова Д.Я. <https://orcid.org/0000-0003-0736-5654> E-mail: zaripova.dilnoza@bsmi.uz
Улжабаев Ж.А. <https://orcid.org/0009-0006-7709-705X> E-mail: j_uljabaev@mail.ru
Ахмаджонова Г.М.: <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229> E-mail: gmaniyofova@mail.ru

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш., А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz
Andijon davlat tibbiyot instituti O'zbekiston, Andijon, Otabekov 1
Tel: (0-374) 223-94-60. E.mail: info@adti.uz

✓ **Резюме**

Фибриноген - это гексамерный белок массой, синтезируемый в печени и состоящий из трех гомологичных пептидных цепей. Каждый полипептид кодируется отдельным геном FGB, FGA и FGG. На сегодняшний день зарегистрировано более 80 мутаций, приводящих к количественным наследственным нарушениям фибриногена. Нулевые мутации в FGA являются наиболее распространенной причиной афибриногенемии (в гомозиготности или в сложной гетерозиготности) и гипофибриногенемии (в гетерозиготности). Интерес, возникший к данной мутации, может объяснить ряд осложнений в родах и послеродовом периоде.

Ключевые слова: гемостаз, свертывающая система крови, беременность, акушерские осложнения.

**ФИБРИНОГЕН МУТАЦИЯЛАРИ ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИНИНГ ИРСИЙ
БУЗИЛИШЛАРИНИНГ ОМИЛИ (Адабиётлари шарҳи)**

Зарипова Д.Я. <https://orcid.org/0000-0003-0736-5654> E-mail: zaripova.dilnoza@bsmi.uz
Улжабаев Ж.А. <https://orcid.org/0009-0006-7709-705X> E-mail: j_uljabaev@mail.ru
Ахмаджонова Г.М.: <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229> E-mail: gmaniyofova@mail.ru

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz
Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон,
Андижон, Ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ **Резюме**

Фибриноген гексамер оксил бўлиб, жигарда синтезланади ва учта гомологик пептид занжирдан иборатдир. Ҳар бир полипептид алоҳида ген FGB, FGA ва FGG томонидан кодланган бўлиб, бугунги кунга келиб, фибриногеннинг миқдорий ирсий бузилишига олиб келадиган 80 дан ортиқ мутациялар қайд этилган. FGA генидаги нольга тенг мутациялар афибриногенемия (гомозигота ёки мураккаб гетерозиготликда) ва гипофибриногенемия (гетерозигот турдаги) энг кенг тарқалган сабабдир. Ушбу мутацияга бўлган қизиқиш тугруқ ва тугруқдан кейинги даврда бир қатор асоратларни тушунтириши мумкин.

Калит сўзлар: гемостаз, қон ивиши тизими, ҳомиладорлик, тугруқ асоратлари.

**FIBRINOGEN MUTATIONS, A HEREDITARY DISORDERS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM
(Literature review)**

Zaripova D.Ya. <https://orcid.org/0000-0003-0736-5654> E-mail: zaripova.dilnoza@bsmi.uz
Uljabaev J.A.: <https://orcid.org/0009-0006-7709-705X> E-mail: j_uljabaev@mail.ru
Akhmadjonova G.M.: <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229> E-mail: gmaniyofova@mail.ru

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1 Tel:
+998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz
Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ *Resume*

Fibrinogen is a hexameric protein of mass synthesized in the liver and consisting of three homologous peptide chains. Each polypeptide is encoded by a separate gene FGB, FGA, and FGG. To date, more than 80 mutations have been registered that lead to quantitative hereditary fibrinogen disorders. Null mutations in FGA are the most common cause of afibrinogenemia (in homozygosity or in compound heterozygosity) and hypofibrinogenemia (in heterozygosity). Interest in this mutation may explain a number of complications in childbirth and the postpartum period.

Key words: hemostasis, blood coagulation system, pregnancy, obstetric complications.

Актуальность

На сегодняшний день зарегистрировано более 80 мутаций, приводящих к количественным наследственным нарушениям фибриногена. Нулевые мутации в FGA являются наиболее распространенной причиной афибриногенемии (в гомозиготности или в сложной гетерозиготности) и гипофибриногенемии (в гетерозиготности) [1,2].

Мутации FGB, кодирующие В β -цепь, встречаются реже и представляют особый интерес, поскольку В β -цепь считается фактором, ограничивающим скорость выработки гексамера фибриногена в печени. Многие мутации FGB являются миссенс-мутациями или поздними укороченными нонсенс-мутациями в высококонсервативном С-концевом домене β -цепи [3].

Врожденные нарушения фибриногена считаются третьим по частоте редким нарушением коагуляции [1]. Они вызваны дефицитом и/или дефектами молекулы фибриногена и классифицируются в соответствии с количеством функциональных и антигенных значений фибриногена [2].

Количественные нарушения включают гипофибриногенемиию и афибриногенемиию, характеризующиеся снижением или отсутствием фибриногена соответственно. Качественные нарушения определяются нормальным количеством (т. е. дисфибриногенемия) или сниженными уровнями (т. е. гиподисфибриногенемия) дисфункционального фибриногена [2].

Гиподисфибриногенемия, которая является наименее часто встречающимся врожденным нарушением фибриногена, имеет общие черты как с гипо-, так и с дисфибриногенемией: сниженные уровни циркулирующего фибриногена приводят к «гипофибриногенемическому фенотипу», тогда как дисфункция молекулы фибриногена связана с «дисфибриногенемическим фенотипом» [3]. Обычно гиподисфибриногенемиию рассматривают и обсуждают вместе с гипо- или дисфибриногенемией, хотя конкретные причинные мутации придают особые биологические характеристики и клинические признаки [4]. Точная частота гиподисфибриногенемии неизвестна; иногда ее ошибочно диагностируют как гипофибриногенемиию, особенно в случае низких уровней антигенного фибриногена [4]. Было выявлено несколько молекулярных механизмов, приводящих к гиподисфибриногенемиию, включая гетерозиготность или сложную гетерозиготность для миссенс- и/или нонсенс-мутаций [5]. Однако лишь немногие из них были четко охарактеризованы по экспрессии рекомбинантного белка [6]. Сообщалось о нескольких пациентах с гиподисфибриногенемией с тяжелым кровотечением или рецидивирующим тромбозом [7,8], но частота неблагоприятных исходов также плохо оценена.

Фибриноген: структура и синтез

Фибриноген — это гликопротеин массой 340 кДа, синтезируемый в гепатоцитах [6,7], который циркулирует в плазме в концентрации от 1,5 до 3,5 г/л. Основная структура состоит из двух внешних D-областей [8] (или D-доменов) и центральной E-области (или E-домена), соединенных посредством спиральных соединителей. Молекула имеет двойную ось симметрии, перпендикулярную длинной оси, состоящую из двух наборов из трех полипептидных цепей (A α , B β , γ), которые соединены в своих аминоконцевых областях дисульфидными мостиками, образуя область E. Внешние D-области содержат глобулярные С-концевые домены цепи B β (β C) и γ -цепи (γ C). В отличие от доменов β C и γ C, С-концевые домены цепи A α (α C) изначально развернуты и гибки и имеют тенденцию нековалентно связываться вблизи центральной области E.

Ленточное представление нативного куриного фибриногена. Цепи A α показаны зеленым цветом, цепи B β — фиолетовым, а цепи γ — синим. Показаны глобулярные С-концевые домены цепей B β и γ , образующие области D, а также центральная область E, которая содержит N-

концевые части всех трех цепей. В отличие от доменов β C и γ C, C-концевые домены цепи A α (α C) являются гибкими и имеют тенденцию нековалентно связываться вблизи центральной области E. (Изменено из de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen diseases. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):356–366).

Три гена, кодирующие фибриноген B β (FGB), A α (FGA) и γ (FGG), сгруппированы в области ~50 килобаз на 4 хромосом людей [9] FGA и FGG транскрибируются с обратной цепи, в противоположном направлении по отношению к FGB. Каждый ген транскрибируется и транслируется отдельно для получения зарождающихся полипептидов из 644 аминокислот (A α), 491 аминокислоты (B β) и 437 аминокислот (γ). Альтернативный сплайсинг для FGA производит минорную расширенную изоформу (A α -E), тогда как альтернативный сплайсинг FGG производит изоформу γ' [10].

Во время транслокации отдельных цепей в просвет эндоплазматического ретикула (ЭР) сигнальный пептид котрансляционно отщепляется от каждой цепи. Сборка происходит в ЭР с образованием промежуточного продукта A α - γ или B β - γ . Добавление цепи B β или A α приводит к образованию полумолекулы [A α B β γ], которая димеризуется с образованием функционального гексамера [11]. Белок претерпевает несколько посттрансляционных модификаций в комплексе Гольджи [6,12].

Зрелая молекула конститутивно секретируется в кровоток, где она демонстрирует период полураспада в течении 4 дней и фракционную скорость катаболизма 25% в день [13]. В дополнение к плазменному фибриногену кровь содержит интернализированный внутриклеточный пул фибриногена, который хранится в α -гранулах тромбоцитов. Как мегакариоциты, так и тромбоциты способны интернализировать плазменный фибриноген через рецептор фибриногенового гликопротеина IIb/IIIa (Gp IIb-IIIa; α IIb β 3) [14]. Превращение фибриногена в фибриновый сгусток [15,16] происходит в три отдельные фазы: 1) ферментативное расщепление тромбином для получения мономеров фибрина; 2) самосборка фибриновых единиц для формирования организованной полимерной структуры; и 3) ковалентное сшивание фибрина фактором XIIIa.

Тромбин связывается со своим субстратом, фибриногеном, через систему распознавания фибриногена в тромбине, называемый экзосайтом 1 [17]. Сам фибриновый сгусток также демонстрирует значительный потенциал связывания тромбина. Этот несубстратный потенциал связывания фибрина с тромбином называется антитромбином I [18]. Антитромбин I (фибрин) является важным ингибитором образования тромбина, который функционирует путем секвестрации тромбина в формирующемся фибриновом сгустке, а также путем снижения каталитической активности связанного с фибрином тромбина. Сосудистый тромбоз может быть результатом отсутствия антитромбина I, сниженного содержания γ' -цепи в плазме, [16,22] или дефектного связывания тромбина с фибрином, как обнаружено при некоторых дисфибриногенемиях.

Эпидемиология и клинические особенности. Афибриногенемия

Заболевание было впервые описано в 1920 году с предполагаемой распространенностью около 1 на 1 000 000. Согласно Ежегодному глобальному обзору Всемирной федерации гемофилии 2010 года, включавшему данные из 106 стран, дефицит фибриногена составляет 7% случаев редких нарушений свертываемости крови и встречается чаще у женщин, чем у мужчин [20, 21]. В популяциях, где распространены близкородственные браки, распространенность афибриногенемии, как и других аутосомно-рецессивных нарушений свертываемости крови, увеличивается [22,23].

Распространенность гипофибриногенемии и дисфибриногенемии трудно установить из-за большого числа бессимптомных случаев.

Несколько национальных регистров [22-25] сообщили, что кровотечение из-за афибриногенемии обычно проявляется в неонатальном периоде, в 85% случаев это кровотечение из пуповины [22, 25], но более поздний возраст начала не является необычным. Кровотечение может возникнуть в коже, полости рта, желудочно-кишечном тракте, мочеполовом тракте или центральной нервной системе, при этом внутричерепное кровоизлияние является основной причиной смерти. Также сообщалось о длительном кровотечении после венозной пункции [28]. Кровотечение в суставы, которое часто встречается у пациентов с тяжелой формой гемофилии,

встречается редко: в серии из 72 пациентов с тяжелым дефицитом фибриногена гемартроз наблюдался в 25% случаев [25]. Стойкое повреждение опорно-двигательного аппарата и вызванная им инвалидность также реже встречаются у пациентов с афибриногенемией. Существует интригующая восприимчивость к спонтанному разрыву селезенки у пациентов с афибриногенемией [12, 20-22] Как и описано для дефицита фактора XIII, количественные отклонения фибриногена могут привести к плохому заживлению ран [23].

У женщин с афибриногенемией наблюдается повышенная частота гинекологических и акушерских осложнений, таких как менометроррагия, спонтанные рецидивирующие аборт, дородовое и послеродовое кровотечение [24,25]. Также наблюдался гемоперитонеум после разрыва желтого тела [16]. По данным Леврат и соавт. [17] сообщили, что из 13 членов кровнородственной сирийской семьи 3 женщины страдали от повторяющихся выкидышей в первом триместре. Наиболее частыми симптомами кровотечения были тяжелые меноррагии у всех женщин, по гомозиготной мутации. Важность фибриногена во время беременности была продемонстрирована в исследованиях с мышами с нокаутированным фибриногеном, у которых беременность не могла быть сохранена до срока [18, 19].

Как указано на и как описано в большинстве отчетов, как это ни парадоксально, у пациентов с афибриногенемией наблюдаются как артериальные, так и венозные тромбозы, осложняющие [22, 23] Эти осложнения могут возникать при наличии сопутствующих факторов риска, таких как сопутствующий тромбофилический фактор риска или после заместительной терапии. Однако у многих пациентов известные факторы риска отсутствуют. Было выдвинуто много гипотез для объяснения этой предрасположенности к тромбозу. Одно из объяснений заключается в том, что даже при отсутствии фибриногена тромбоцитов возможна агрегация из-за действия фактора фон Виллебранда [44] и, в отличие от пациентов с гемофилией, пациенты с афибриногенемией способны вырабатывать тромбин как в начальной фазе ограниченной продукции, так и во вторичном всплеске генерации тромбина. У некоторых пациентов наблюдалось увеличение фрагментов активации протромбина или комплексов тромбин-антитромбин, что может отражать повышенную генерацию тромбина [15]. Эти аномальные уровни могут быть нормализованы инфузиями фибриногена. Интересно, что антитромбиновая роль также приписывается фибриногену, поскольку при его отсутствии нарушается клиренс тромбина [16]. Что еще более важно, как упоминалось ранее, фибрин также действует как антитромбин I, как секвестрируя, так и понижая активность тромбина [17]. Тромбин, который не захватывается сгустком, доступен для активации тромбоцитов и миграции, и пролиферации гладкомышечных клеток, особенно в стенке артериальных сосудов. У мышей с дефицитом фибриногена образование тромба сохраняется, но тромб нестабилен и имеет тенденцию к эмболизации [18].

В этом же направлении Remijn et al. показали, что отсутствие фибриногена в плазме человека приводит к образованию крупных, но рыхло упакованных тромбов в условиях потока [19]. Аномальное образование сгустка при отсутствии фибрина может привести к aberrantным результатам (например, изоденсивный вид внутривенного кровотечения на компьютерных томографических снимках).

Гипофибриногенемия

Гипофибриногенемия была впервые зарегистрирована в 1935 году [14,15]. Поскольку гипофибриногенемия (уровень фибриногена ниже 1,5 г/л) часто вызывается гетерозиготностью по мутации гена фибриногена, она встречается гораздо чаще, чем афибриногенемия. Действительно, если применить биномиальное распределение аллелей Харди Вайнберга в популяции к афибриногенемии, носители дефицита фибриногена, вызывающего мутации, могут быть такими частыми, как 1 из 500. Эти пациенты обычно бессимптомны с уровнем фибриногена около 1,0 г/л, уровнем, который достаточно высок, чтобы защитить от кровотечения и сохранить беременность. Однако они могут кровоточить при травме или если у них есть вторая связанная аномалия гемостаза. Женщины с гипофибриногенемией также могут страдать от потери беременности или послеродового кровотечения. Действительно, в семье пациентов с гипофибриногенемией единственной проблемой кровотечения, о которой сообщалось, было послеродовое кровотечение, которое произошло у всех женщин. Заболевание печени встречается

в редких случаях при гипофибриногенемии. Здесь нарушение высвобождения аномального фибриногена приводит к накоплению агрегатов в ЭР гепатоцитов [11].

Дисфибриногенемия и гиподисфибриногенемия

Дисфибриногенемии и гиподисфибриногенемии обычно связаны с аутосомно-доминантным наследованием, вызванным гетерозиготностью по миссенс-мутациям в кодирующей области одного из трех генов фибриногена, и поэтому они встречаются чаще, чем расстройства типа I. Дисфибриногенемия была впервые описана в 1958 году [5,8,12], и на сегодняшний день зарегистрировано более 500 случаев.

Пациенты с наследственной дисфибриногенемией часто не имеют симптомов. Действительно, дисфибриногенемия обычно обнаруживается случайно из-за аномальных коагуляционных тестов или потому, что случай дисфибриногенемии был ранее обнаружен в семье. Однако некоторые пациенты страдают от кровотечений, тромбоемболических осложнений или и того, и другого [12-15, 18]. Компиляция более 260 случаев дисфибриногенемии показала, что у 55% пациентов не было клинических осложнений, у 25% наблюдалось кровотечение и у 20% - тенденция к тромбозу, в основном венозному [56, 57, 59]. Пациенты с дисфибриногенемией, связанной с кровотечением, чаще всего кровоточат после травмы, операции или в послеродовом периоде. Два механизма могут объяснить большинство случаев тромбоза, связанного с дисфибриногенемией: 1) Аномальный фибриноген дефектен в связывании тромбина, что приводит к повышенному уровню тромбина. 2) Аномальный фибриноген образует фибриновый сгусток, устойчивый к деградации плазмином. Недавно была отмечена высокая распространенность дисфибриногенемии среди пациентов с хронической тромбоемболической легочной гипертензией. Генетический анализ показал, что 5 из 33 пациентов были гетерозиготными по мутациям гена фибриногена. Функциональный анализ выявил аномалии в структуре полимера фибрина и/или лизиса у этих пяти пациентов. Эти результаты могут также иметь отношение к пациентам с тромбозом глубоких вен или тромбоемболией легочной артерии, у которых наблюдается неполное разрешение сгустка [4, 10]. Несмотря на возможное возникновение тромбоза при врожденных нарушениях фибриногена, когда пациенты с тромбозом глубоких вен проходят скрининг на тромбофилию, распространенность дисфибриногенемии очень низкая (0,8% на основе обзора 2376 пациентов), поэтому систематическое тестирование на дисфибриногенемию у пациентов с тромбофилией не рекомендуется [22].

Женщины с дисфибриногенемией также могут страдать от спонтанных аборт. Проблемы во время и после беременности не обязательно связаны с концентрацией фибриногена. Тромбоз может также возникнуть в послеродовой период.

Некоторые мутации в A α -цепи фибриногена связаны с особой формой наследственного амилоидоза [22]. Наиболее распространенной из этих мутаций является замена аминокислоты E545V (E526V). Аномальные фрагменты фибриногена образуют амилоидные фибриллы, а внеклеточное отложение этих фибрилл приводит к почечной недостаточности. Для лечения почечной недостаточности проводится хронический почечный диализ. Трансплантацию почки следует рассматривать как альтернативу хроническому диализу; однако трансплантация почки не является излечивающим решением для почечной недостаточности, связанной с наследственным почечным амилоидозом, поскольку постоянное отложение амилоида, связанное с фибриногеном, в конечном итоге приводит к разрушению аллотрансплантата. В ходе долгосрочного наблюдения за пациентами с наследственным амилоидозом фибриногена A α -цепи сосудистое заболевание было важной причиной заболеваемости и смертности [4,14,15,18]. Комбинированная трансплантация печени и почек предотвращает дальнейшее отложение амилоида в почечном аллотрансплантате и в других местах, но связана с дополнительными периперационными и последующими рисками [5,7].

При нормальной беременности материнская кровеносная система находится в состоянии гиперкоагуляции из-за эффекта гормональной секреции. Даже незначительные изменения в фибринолитической системе могут привести к гипер- или гипофибринолизу, влияя на формирование плаценты и вызывая неблагоприятные исходы беременности и родов.

При нормальной беременности кровеносная система матери находится в состоянии гиперкоагуляции из-за эффекта гормональной секреции. Это проявляется в повышении факторов

свертывания, снижении антикоагулянтных веществ, таких как протеин С и протеин S, и снижении фибринолитической активности (Lussana et al., 2012). Врожденная или приобретенная тромбофилия вызывает состояние гиперкоагуляции, которое связано с распространенностью осложнений беременности (Kutteh and Triplett, 2006, Conserva et al., 2012, Lussana et al., 2012). Кроме того, фибринолиз предотвращает чрезмерное отложение фибрина в плаценте и сосудистой системе плода, обеспечивая полимеризацию фибрина и стабилизируя базальную пластинку плаценты (Preston et al., 1996, Buchholz and Thaler, 2003). Таким образом, даже незначительные изменения в фибринолитической системе могут привести к гипер- или гипофибринолизу, что влияет на формирование плаценты и может стать причиной неблагоприятных исходов беременности.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что фибриноген играет важную роль в процессе имплантации и плацентации. В частности, он регулирует фибринолитическую активность во время беременности. В настоящее время большинство мировых экспертов в области акушерства не рекомендуют рутинное определение полиморфизма данных, поскольку этот полиморфизм есть почти у половины людей (Bates et al., 2018). Кроме того, у людей может возникнуть беспокойство и ненужное вмешательство после тестирования (Anon, 2018). Однако для беременных женщин, у которых в анамнезе была неблагоприятная беременность все-таки требуется проведения исследования на генетические формы нарушения системы гемостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hyde K.J., Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5:a023119. doi: 10.1101/cshperspect.a023119.
2. Pandey Snehlata, Pandey Archana, Chauhan UK, Tripathi Arvind, Tripathi Jitendra, Dubei Sanjeev, et al. Recurrent pregnancy loss and association of MTHFR, PAI-1 and ACE gene polymorphisms in women. 2015;1(4):50-55.
3. Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. 2013;109(1):8-15. doi: 10.1160/TH12-08-0584.
4. Nordt TK, Lohrmann J, Bode C. Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphism. Impact on atherogenesis. *Thromb Res.* 2001;103(1):S1-5. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00292-4.
5. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(11):1401-1404. doi: 10.5858/2002-126-1401-PAI1AP.
6. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, et al. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9(4):299-307. doi: 10.1177/107602960300900405.
7. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. 2007;97(6):907-913.
8. Mahmutbegovic E, Skonieczna-Zydecka K, Valjevac A, Mahmutbegovic N, Pawinska-Matecka A, Czarska E, et al. Lack of association between I/D ACE and -675 ID 4G/5G PAI-1 polymorphisms and predicting risk of pregnancy loss (PROPALO) in Bosnian women. In: Badnjevic A, editor. *CMBEVIH 2017, IFMBE Proceedings 62*; Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2017.
9. Ivanov P, Komsa-Penkova R, Konova E, Gecheva S, Ivanov I, Kovacheva K, et al. Combined thrombophilic factors among women with late recurrent spontaneous abortions. *Akush Ginekol. (Sofia)* 2011;50(3):8-12. (in Bulgarian).
10. Ivanov P, Komsa-Penkova R, Ivanov I, Konova E, Kovacheva K, Simeonova M, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 activity in women with unexplained very early recurrent pregnancy loss. *Akush Ginekol. (Sofia)* 2010;49(5):3-8.
11. Subrt I, Ulcova-Gallova Z, Cerna M, Hejnalova M, Slovanova J, Bibkova K, et al. Recurrent pregnancy loss, plasminogen activator inhibitor-1 (-675) 4G/5G polymorphism and antiphospholipid antibodies in Czech women. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(1):54-58. doi: 10.1111/aji.12099.

12. Elmahgoub I.R., Afify R.A., Abdel Aal A.A., El-Sherbiny W.S. Prevalence of coagulation factor XIII and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms among Egyptian women suffering from unexplained primary recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 2014;103:18-22. doi: 10.1016/j.jri.2014.02.007.
13. Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(3):134-137. doi: 10.1159/000077821.
14. Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. *Hum Reprod.* 2003;18(11):2473-2477. doi: 10.1093/humrep/deg474.
15. Parveen F, Tuteja M, Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(5):1171-1177. doi: 10.1007/s00404-013-2877-x.
16. Poursadegh Zonouzi A, Chaparzadeh N, Ghorbian S, Sadaghiani MM, Farzadi L, Ghasemzadeh A, et al. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(10):1353-1359. doi: 10.1007/s10815-013-0071-5.
17. Khosravi F, Zarei S, Ahmadvand N, Akbarzadeh-Pasha Z, Savadi E, Zarnani AH, et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(1):121-124. doi: 10.1007/s10815-013-0125-8.
18. Torabi R, Zarei S, Zeraati H, Zarnani AH, Akhondi MM, Hadavi R, et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Infertil.* 2012;13(2):89-94.
19. Kim J.J., Choi Y.M., Lee S.K., Yang K.M., Paik E.C., Jeong H.J., et al. The PAI-1 4G/5G and ACE I/D polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(6):571-576. doi: 10.1111/aji.12302.
20. Dordevic V, Gvozdenov M, Pruner I, Kovac M, Tomic B, Stankovic M, et al. The prevalence of PAI-1 4G/5G Polymorphism in women in fetal loss-first data for a Serbian population. *J Med Biochem.* 2014;33(2):203-207.
21. AlSallout R.J., Sharif F.A. Polymorphisms in NOS3, ACE and PAI-1 genes and risk of spontaneous recurrent miscarriage in the Gaza Strip. *Med Princ Pract.* 2010;19(2):99-104. doi: 10.1159/000273067.
22. Magdoud K, Herbein VG, Touraine R, Almawi WY, Mahjoub T. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G and -844G/A variants in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(3):246-252. doi: 10.1111/aji.12116.
23. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, Koksall B, Atik S, Ozen F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(4):279-286. doi: 10.1089/gtmb.2011.0191.
24. Salazar Garcia MD, Sung N, Mullenix TM, Dambaeva S, Beaman K, Gilman-Sachs A, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(1):70-81. doi: 10.1111/aji.12516.
25. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-1243. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166.

Поступила 20.02.2025