



# Научные обзоры / Scientific reviews

© ШОСТАК Д. П., ПАШОВ А. И., ПАТРУШЕВА В. Е., СТУРОВ В. Г., ГОРБУНОВ А. П.

УДК 618.3-005.1-08:575.113:572.94

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-5-12

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ В ЕВРОПЕЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Д. П. Шостак<sup>1,2</sup>, А. И. Пашов<sup>1,2</sup>, В. Е. Патрушева<sup>2</sup>, В. Г. Стуров<sup>3</sup>, А. П. Горбунов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Региональный перинатальный центр, Калининград 236023, Российская Федерация

<sup>2</sup>Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград 236041, Российская Федерация

<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск 630090, Российская Федерация

**Резюме.** В научном обзоре рассматривается проблема привычной потери плода по причине носительства генов, ассоциированных с тромбофилией. Кратко описаны физиологические и анатомические аспекты, позволяющие отнести беременность к тромбогенным рискам, дан обзор по генетическим полиморфизмам, определяющим склонность к тромбофилиям. Указаны сведения об положительных и неудачных результатах ЭКО у женщин с носительством генов, ассоциированных с тромбофилией. Проведен литературный обзор по изучаемой теме, приведены промежуточные результаты авторских исследований по представленному вопросу в Калининградской области, сравнение полученных данных. Даны предположения о закономерностях распространения определённых полиморфизмов в Калининградском регионе.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, наследственные тромбофилии, привычное невынашивание, беременность, репродуктивные потери, мутации гемостаза.

**Для цитирования:** Шостак ДП, Пашов АИ, Патрушева ВЕ, Стуров ВГ, Горбунов АП. Исследование генов системы гемостаза у беременных в европейской популяции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 5-12. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-5-12

## RESEARCH OF GENES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PREGNANCY IN THE EUROPEAN POPULATION

D. P. Shostak<sup>1,2</sup>, A. I. Pashov<sup>1,2</sup>, V. E. Patrusheva<sup>2</sup>, V. G. Sturov<sup>3</sup>, A. P. Gorbunov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Regionally Perinatal Center, Kaliningrad 236023, Russian Federation

<sup>2</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad 236041, Russian Federation

<sup>3</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk 630090, Russian Federation

**Abstract.** The scientific review considers the problem of habitual loss of the fetus due to the carriage of genes associated with thrombophilia. Physiological and anatomical aspects that allow attributing pregnancy to thrombogenic risks are briefly described, a review of genetic polymorphisms determining the propensity to thrombophilia is given. The data on the positive and unsuccessful results of IVF in women with the carriage of genes associated with thrombophilia are indicated. A literature review on the topic was carried out, intermediate results of author's studies on the presented issue in the Kaliningrad region, comparison of the obtained data are given. The assumptions about the patterns of the distribution of certain polymorphisms in the Kaliningrad region are given.

**Key words:** polymorphism of genes, hereditary thrombophilia, habitual miscarriage, pregnancy, reproductive losses, hemostasis mutations.

**Citation:** Shostak DP, Pashov AI, Patrusheva VE, Sturov VG, Gorbunov AP. Research of genes of the hemostasis system in pregnancy in the european population. *Siberian Medical Review*. 2018;(2): 5-12. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-5-12

Невынашивание беременности по своей общественной значимости является одной из наиболее актуальных проблем акушерства. Согласно сводным данным литературы, частота этой акушерской проблемы колеблется от 16 до 20 % [1]. Одной из причин потери беременности на ранних сроках являются наследственно обусловленные состояния, связанные с мутациями генов.

С самых ранних сроков физиологическая беременность сама по себе является тромбофилическим состоянием, при котором риск венозных тромбозов повышается в 5-6 раз [2] за счет сдавления беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен,

увеличения объема крови во время беременности, недостаточности венозных клапанов. Предрасполагающими факторами могут быть тенденция к стазу в результате гормональных изменений, состояние физиологической гиперкоагуляции, ингибирование фибринолиза, снижение содержания и активности естественных антикоагулянтов крови, повышение функциональной активности тромбоцитов [3].

В последние годы активно изучаются вопросы влияния наследственных дефектов гемостаза в виде мутации/полиморфизма генов на реализацию генеративной функции женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе [4]. Достаточно

подробно освещены вопросы, связанные с дефицитом антитромбина - III, а также протеинов C и S [5-7]. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными вопросы, связанные с возможным влиянием других полиморфизмов генов системы гемостаза. Согласно современной терминологии, мутация относится к генному полиморфизму, который заключается в альтернативных вариантах гена (обычно нормального и мутантного). Применительно к понятию «генный полиморфизм» обычно рассматриваются нейтральные мутации, не приводящие к заметным нарушениям функции гена, тогда как «мутациями» обычно называют изменения, приводящие к выраженному нарушению работы гена. Принято называть полиморфизм генов *MTHFR C677T*, *FV (Leiden)*, *FII G20210A* мутацией, что, вероятно, связано с общеизвестными данными об их высоком риске возможных тромбоэмболических и других осложнений. Известно, что наследственные дефекты гемостаза усугубляют физиологическую гиперкоагуляцию во время беременности и нередко активизируют процессы внутрисосудистого тромбогенеза с последующими неблагоприятными событиями для беременной и плода. Учитывая стремительное развитие вспомогательных репродуктивных технологий, нельзя не отметить неудачи в ЭКО при наличии полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией.

Согласно исследованию А. Д. Макацария и В. О. Бицадзе, проведенного с 1997 по 2008 гг., частота наследственных форм тромбофилии составила 90 % у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе [8]. По данным Н. S. Qublan, у пациенток с 3 и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе выше частота носительства мутаций гемостаза [9]. Исследования С. В. Coulam показывают негативное влияние врожденной тромбофилии на частоту имплантации после переноса эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения [10]. В последовательном исследовании F. Azem утверждается, что врожденная тромбофилия может играть роль в этиологии повторяющихся неудач имплантации в программах ЭКО – особенно это касается пациенток с бесплодием неясного генеза [11]. Но, по сведениям E. Vaquero, не доказана зависимость между носительством мутаций генов системы гемостаза и неудачами в программах ЭКО [12]. При определении влияния мутаций Лейдена, протромбина и мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) на частоту неудачных исходов ЭКО в работе А. Simur показано, что данные формы тромбофилии не играют значимой роли в отсутствии имплантации после переноса эмбрионов в полость матки [13].

Тромбофилические состояния являются одной из самых распространенных причин акушерских осложнений, таких как синдром привычной потери плода, внутриутробная задержка развития плода,

плацентарная недостаточность. Отдельную группу тромбофилий вызывают наследственно обусловленные состояния, связанные с мутациями генов [14]. По данным литературы, с наследственной дезадаптацией гемостаза связаны примерно 40 % тромбоэмболий и 30% акушерских осложнений [15-17].

Поскольку полноценное плацентарное кровообращение зависит от сбалансированного соотношения прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, наследственные тромбофилии могут приводить не только к развитию тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде, но и к различным плацентарным сосудистым осложнениям, следствием которых может являться нарушение имплантации или развития зародыша [18, 19]. Риск венозных тромбозов и тромбоэмболии дополнительно возрастает у женщин с сочетанными с АФС тромбофилическими состояниями [3]. Тем не менее, риск тромботических и гестационных осложнений при различных наследственных тромбофилиях, по-видимому, различен и требует детального изучения.

Врожденными причинами повышенного тромбообразования могут быть как дефицит в кровяном русле естественных антикоагулянтов и недостаточность фибринолитических факторов, так и избыток прокоагулянтных факторов [20].

Учитывая вышеизложенное, изучение роли наследственных тромбофилий, наиболее часто встречающихся при привычном невынашивании беременности, влияние их на становление и течение беременности, послеродовый период, развитие различных, в первую очередь, тромботических осложнений, и качество жизни в целом, - является одной их наиболее актуальных и требующих изучения тем акушерства и гинекологии.

Мы изучили исследования, посвященные вопросам невынашивания беременности, связанные с носительством полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией в различных европейских странах (Польша, Турция, Италия, Румыния, Греция), в субъектах Российской Федерации (Курская и Кировская области) и сравнили их с результатами, полученными по Калининградской области.

Группа польских ученых организовала научное исследование, в котором принимало участие 396 женщин (средний возраст составил 30 лет), опубликовала полученные результаты мае 2012 г. В анамнезе каждой из женщин имелся хотя бы один эпизод потери беременности [21]. Пациентки были набраны из 6 научных центров Польши. Женщины были распределены в 3 группы: 122 пациентки с ранним невынашиванием беременности, 87 – с поздним, а также 46 женщин с внутриматочным невынашиванием беременности. Также была создана контрольная группа, где не соблюдались критерии, перечисленные выше (здесь

было 50 относительно здоровых, имеющих хотя бы одного ребенка, средний возраст составил 29 лет). Вышеперечисленные группы женщин были направлены на прохождение молекулярного скрининга [22]. По результатам скрининга выявлялись следующие мутации в генах системы гемостаза, а именно: мутация Лейден в гене *FV*, мутация в гене *протромбина* [23,24]. Целью данного исследования являлось определение распространенности фактора *V* Лейдена и мутации *G20210A* в гене *F2* среди женщин с невынашиванием беременности. Для молекулярного анализа извлекался биологический материал (кровь), далее проводилась экстракция ДНК с помощью QIAampDNA mini [24]. Результаты исследования следующие: среди 396 женщин с необъяснимой потерей плода 36 из них являлись носительницами наследственной формы тромбофилии. Мутация фактора *V* Лейдена присутствовала у 29 женщин (73 %), мутация гена *протромбина* *G20210A* у 6 (1,5%) и только у 1 (0,3%) пациента были обнаружены обе мутации. В контрольной группе не было обнаружено патологий. Мутация фактора *V* Лейдена была более распространена у пациенток (21,7 %), переживших антенатальную гибель плода, чем у женщин, имеющие ранние рецидивы и поздние потери. Распределение частоты мутации в гене *протромбина* (*G20210A*) существенно не отличалось среди исследуемых групп ( $p < 0,011$  и  $p < 0,006$ ), но наибольшее число мутаций (2,6%) было выявлено у женщин с ранней и поздней потерей плода, а наименьшее число (0,8%) отмечалось только у тех женщин, которые имели репродуктивные потери на ранних сроках [25].

В 2014 году турецкими учеными была опубликована статья о проведенном исследовании, где прослеживалась взаимосвязь между наследственной формой тромбофилии и репродуктивными потерями [26]. Целью исследования являлось определение корреляции между мутациями в генах системы гемостаза и гиперкоагуляционным синдромом, являющимся одним из основных факторов привычной потери беременности. Для проведения исследования необходимо было определить полиморфные локусы следующих генов: гена *F5*, гена *F2*, гена *MTHFR(677)* [27]. Исследование было проведено по принципу «случай-контроль», в котором исследуемая группа составила 60 человек, а контрольная – 40. В исследуемую группу входили женщины с синдромом привычной (периодической) потери плода и пациентки с длительным бесплодием. В контрольную группу вошли относительно здоровые доноры: без выкидышей в анамнезе и благополучным родоразрешением [27, 28]. По итогам исследования были получены следующие результаты: из 60 пациенток, страдающих невынашиванием беременности, 30 человек стали носительницами мутации *V* фактора Лейдена. В контрольной группе данная мутация

встретилась у одной женщины из 40 условно здоровых доноров [3,30]. Шесть пациенток исследуемой группы являлись носительницами мутации в гене *протромбина*. В группе контроля данной мутации не встретилось вообще. При исследовании полиморфных локусов гена *MTHFR* было подсчитано количество женщин, являющихся носительницами мутации в позиции 677. В исследуемой группе из 60 пациенток у 29 человек встретилась данная мутация, в контрольной – лишь у 17 человек [29].

Была проанализирована научная статья, опубликованная итальянскими учеными в 2006 году. В ней обсуждалась связь между развитием различных тромботических осложнений во время протекающей беременности и развивающейся при этом тромбофилией. Так, в Италии, каждый год 500000 пар обращается в специализированные центры из-за репродуктивных проблем. Среди них встречаются и бесплодные пары. Данная проблема представляет собой задачу огромной важности, поскольку в этом случае страдают до 5 % женщин детородного возраста в Италии. Известно, что в Италии самый низкий показатель коренного населения до 15 лет (14 %) [24,30].

Накопленные данные поддерживают концепцию, что изменения свертывающей системы крови способствуют таким состояниям, которые развивают тромбофилии (врожденные или приобретенные), а сами тромбофилии являются основой 40-70 % случаев многократных выкидышей, а также становятся наиболее значимой причиной бесплодия. Доказательства поддерживают гипотезу, что дисфункция эндотелия является признаком состояния низкосортного воспаления, способствующему раннему проявлению тромботических явлений [31]. На сегодняшний день, считается, что, хотя противовоспалительные Th2-цитокины (например, интерлейкин-10) могут оказывать защитную роль при беременности провоспалительных Th1 (например, интерферон- $\gamma$ , факторы некроза опухоли- $\alpha$ ), но они также могут оказать неблагоприятное влияние на исход беременности. Кроме того, развитие многих осложнений беременности, в первую очередь венозной тромбоэмболии, также опирается на подобные механизмы, причем сама венозная тромбоэмболия является главной предотвратимой причиной смертности во время беременности [5, 32]. Итальянские ученые Ф. Ла-Фарина, Л. Наполеоне, Ф. Гуаданьи, С. Базили, П. Феррони еще планируют анализировать взаимосвязи между тромбофилией и осложнениями беременности, уделяя особое внимание роли воспаления [33].

В декабре 2014 года румынскими учеными была опубликована научная статья, в которой говорилось об исследовании генетических маркеров наследственной формы тромбофилии у беременных женщин с задержкой внутриутробного развития плода.

Внутриутробное ограничение роста является одной из основных причин заболеваемости и смертности плода во время беременности. Основным неблагоприятным фактором, влияющим на развитие осложнений во время беременности, принято считать наследственную дезадаптацию гемостаза [34]. Целью данного исследования стало: выявить роль мутаций в генах системы гемостаза, т.к. сформировавшиеся патологии являются факторами риска задержки внутриутробного развития плода, и могут стать причиной неблагоприятного исхода беременности. В исследовании участвовало 151 беременные женщины, имеющие в анамнезе осложнения беременности (задержка внутриутробного развития, преэклампсия, невынашивание беременности или материнская венозная тромбоэмболия). Пациентки наблюдались в аварийном госпитале университета г. Бухарест с января 2010 г. по июль 2014 г. Все исследуемые женщины были направлены на молекулярный скрининг следующих генов: гена фактора V, гена протромбина, а также гена *MTHFR*. Генетическое тестирование выполнялось с целью выявить генетические мутации: мутацию фактора V Лейдена, мутацию G20210A в гене протромбина, C677T и A1298C мутации в гене *MTHFR* [35]. По итогам исследования прослежена ассоциация нижеперечисленных мутаций с повышенным риском задержки внутриутробного роста: G20210A мутация гена протромбина (OR 4.81, 95% CI 1,05 - 2.22, p= 0.043), мутация гена G1691A фактора V (фактор V Лейдена) (OR 1,58, 95% CI 0.61 - 4.080, p= 0.347), мутация C677T гена *MTHFR* (OR 1.61, 95% CI 0.79 до 3,26, p= 0.186), а также наличие одновременно двух гетерозиготных мутаций C677T и A1298C гена *MTHFR* (OR 1,66, 95% CI 0,81 - 3.42, p= 0.169). В частности, для мутации G20210A гена протромбина был найден статистически значительный риск (p≤0,05) задержки внутриутробного роста [36].

В 2008 году была опубликована научная статья, в которой группа ученых изучала распространенность мутаций в генах системы гемостаза среди женщин Юго-Западной Греции, с невынашиванием беременности. Исследование проводилось по принципу «случай-контроль». В исследуемую группу входили 212 женщин, которые имели тромбоэмболические осложнения и испытывали как минимум одну рецидивирующую потерю плода. Контрольную группу составили относительно здоровые доноры (181 чел.), у которых не было выкидышей, либо же те женщины, которые имели, по крайней мере, две беременности с нормальным исходом [37, 38]. Необходимо было определить распространенность следующих мутаций: Лейденская, мутации G20210A гена протромбина и мутации C677T гена *MTHFR*. Все женщины были направлены на молекулярный скрининг. После получения результатов была проведена статистическая обработка

данных. Сравнение полученных данных в выборках (между анализирующими группами) проводили с применением критерия  $\chi^2$ . По итогам исследования аномальные генотипы выявлены у 49 женщин исследуемой группы (23,1%) и у 41 женщины контрольной группы (22,6 %) [39].

Был проведен анализ статьи, в которой изучалась распространенность полиморфизмов гены системы гемостаза у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих на территории Курской области. В данной статье изучен генетический анализ 50 историй болезней женщин, страдающих тромбофилиями, в анамнезе которых наблюдались рецидивирующие репродуктивные потери. Исследование проводилось на базе областного перинатального центра г. Курска. [27]. Среди обследованных 25 (50 %) женщин, имеющих в анамнезе 1 случай потери беременности, 20 (40 %) женщин, имеющих 2 случая рецидивирующей потери плода, 5 женщин (10 %), перенесших 4 случая потери беременности. Обследование на наличие тромбофилических полиморфизмов включало ПЦР-диагностику тромбофилий: метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T *MTHFR*), Лейден (FV: 1691 G/A), протромбина (FII: 20210 G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: 675 5G/4G), тромбоцитарного рецептора фибриногена (GPIIb Ia/Ib Leu33Pro), фибриногена (FGB 455 G/A). После получения выявленных тромбофилических полиморфизмов генов системы гемостаза проводилась статистическая обработка данных [27]. Результаты исследования оказались следующими: средний возраст всех обследованных женщин с рецидивирующими потерями в анамнезе составил 33 года (от 24 до 41). Наследственная форма тромбофилии была установлена у 100 % женщин, в анамнезе которых были отмечены репродуктивные потери. Была выявлена высокая частота встречаемости гетерозиготных форм мутаций в генах *MTHFR*, *PAI-1*, а также было обнаружено отсутствие дефектов в генах *FV* и *FII*. Отношение частоты распределения гетерозиготной формы мутации к гомозиготной составило 4:1 (p<0,001). По исследованиям распределения частот генотипов полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* было выявлено, что гетерозиготная форма мутации гена, кодирующего синтез *MTHFR*, является наиболее часто встречаемой и наблюдается у 45 (90 %) пациенток. Гомозиготный варианта мутации гена *MTHFR* не встретился у исследуемых женщин. При исследовании распределения частот генотипов полиморфизма rs1799768 гена *PAI-1* выявлены следующие результаты: мутация гена встречается у 44 (88 %) женщин из 50. При этом гетерозиготный вариант мутации встречается почти в 2 раза чаще гомозиготный (58 % и 30 % соответственно, p<0,001). У всех женщин, в генотипе которых была отмечена мутация *PAI-1*, вместе с ней выявлялась как

минимум одна мутация фолатного цикла. Статистически значимо в данном исследовании чаще встречалось сочетание гетерозиготных форм мутаций в генах, кодирующих синтез *MTHFR* и *PAI-1*. Данная пара мутаций встречается у половины женщин, страдающих наследственной тромбофилией, с репродуктивными потерями в анамнезе [27, 40]. Также было определено, что гены, кодирующие V и II факторы свертывания, являлись нормальными гомозиготами у всех исследуемых пациенток. Мутаций при исследовании полиморфизмов генов *F2* и *F5* не было встречено ни у одной пациентки [27, 40]. При исследовании полиморфизма rs1800790 гена *FGB*, установлено, что гетерозиготная форма мутации гена, кодирующего синтез фибриногена, встречалась у 9 пациенток (4,5 %). Гомозиготного варианта мутации не было обнаружено ни у одной женщины [27, 41, 42]. При исследовании полиморфизма rs5918 гена *GP1IIa* было выявлено, что мутация гена, кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену, встречалась с частотой 16 %. Гетерозиготная форма мутации встречалась чаще, чем гомозиготная в 1,67 раз ( $p < 0,05$ ) [27]. Данное исследование информирует нас о том, что на территории Курской области у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе наибольшую распространенность имеют мутации в гене *PAI-1* (88 %). Сочетание мутаций в генах *MTHFR* и *PAI-1* встречается у 78 % женщин [27].

В 2015 году была опубликована статья, которая озвучила проблему распространенности полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, у жительниц Кировской области. Были обследованы 47 женщин, обратившихся за помощью медицинский центр «За Рождение». У всех пациенток в анамнезе имело место быть привычное невынашивание беременности (2 и более выкидышей). Средний возраст обследуемых составил 32 года. У 6 пациенток проводилось ЭКО, у двоих из них процедура была повторной, в связи с неудачей [28]. Было выявлено, что в исследуемой группе наиболее часто встречалась гетерозиготная мутация в гене *PAI-1* (38,2 %), полиморфизм rs1126643 в гене *ITGA2* (23,4 % - гетерозиготный вариант и 12,8 % - гомозиготный вариант), полиморфизм rs1800790 гена *FGB* - 19,1 % и 4,3 %, соответственно. Гетерозиготные полиморфизмы в генах фолатного обмена *MTRR66* и *MTHFR677* встретились в 31,9 % и 19,1 % случаев, а гомозиготные - в 8,5 % и 6,4 % случаев. Очень высокий риск тромбозов (тромбофилия) отмечен у 12,8 % пациенток (полиморфизм генов *F2*: 20210 G/A, *MTHFR*: 677 T/T), высокий - у 21,3 % (*PAI-1*: 675 4g/4g, *FGB*: 455A/A), средний - 65,9 %. Прерывание беременности приходилось, в основном, на 6-8 недели гестации. Лейденская мутация не была выявлена ни в одном случае [28,43].

Мы изучаем данную проблему в Калининградской области. В 2016 г нами было обследовано 72 женщины, среди которых были беременные, планирующие беременность и пациентки перед подготовкой к ЭКО. У всех женщин в исследуемой группе в анамнезе был хотя бы 1 случай потери беременности. Средний возраст пациенток составил 32 года. Исследования велись на базе ГАУ КО «Региональный перинатальный центр» и лаборатории геномных и протеомных исследований БФУ им. и Канта. Проводилась детекция генетических полиморфизмов генов свертывания крови, генов системы фибринолиза, генов фолатного обмена, генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark. Согласно предварительным данным, полученным в процессе исследования, в славянской популяции Калининградской области распространенность гомозиготного минорного аллели 4g/4g полиморфизма rs1799786 гена *PAI-1*. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития составляет 36 %, а гетерозиготного 5g/4g - 38 %. Распределение частот генотипов полиморфизмов *G1691A* гена *F5* и *G20210A* гена *F2*, регулирующих активность свертываемости крови оказалось следующим: GG - 95,5 %, GA - 1 %, AA - 3,5 % и GG - 98,1 %, GA - 1,9 %, AA - 0 %, соответственно, что свидетельствует об их малой вариабельности. С наибольшей частотой встречались полиморфизм rs1126643 в гене *ITGA2* и полиморфизм rs1800790 гена *FGB* - T/T - 18 % и A/A - 5 %, соответственно. Напротив, полиморфизм (A1/A2) в гене *GP1b* и полиморфизм rs5918 гена *GP1IIa* выявлены реже A2/A2 - 1,8 % и T/T - 1,5 %. Полиморфизмы A1296C и C677T гена *MTHFR* фолатного цикла распространены в большей степени - 10 % и 16 %, соответственно. При этом полиморфизм A2756G в гене *MTR* детектирован только в 3,5 % случаях. Полиморфизм гена *протромбина G20210A* в гетерозиготном состоянии встречается редко (2 %), но сочетание с мутацией *FV-Leiden G1691A* неблагоприятно [44], так как риск тромбозов возрастает почти в 80 раз [45].

Таким образом, можно сделать заключение, что тромбогенный фактор невынашивания беременности актуален для европейского населения. Данные, полученные по различным регионам, сопоставимы друг с другом. Вероятно, закономерность распространения полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, в Калининградской области и сходства с результатами исследований в Курской и Кировской областях, республике Польша, можно объяснить особенностями географического положения, исторического и экономического развития региона, демографической ситуацией (табл).

Таблица

**Генетические полиморфизмы, определяющие склонность к тромбозам и тромбофилии**

Ген	Полиморфизм	Аллель		Проявление генотипа с аллелями «риска»
		норма	риск	
<i>F2-протромбин</i> (фактор II свертывания крови)	<i>F2:</i> 20210 G>A	G/G	G/A, A/A Частота – 2-5 % Наследование по аутосомнодоминантному типу	Повышенное содержание протромбина в плазме на 30%. Гибель плода в первом триместре, невынашивание беременности, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты. Венозные тромбозы, увеличение риска послеоперационной смерти. Ишемический инсульт, увеличение развития тромбозомболии в три раза.
<i>F5</i> (фактор V свертывания крови)	<i>F5:</i> 1691 G>A	G/G	G/A, A/A Частота – 2-3 % Наследование по аутосомнодоминантному типу	Резистентность к активированному протеину С. Гибель плода во втором и третьем триместрах, тромбоз вен нижних конечностей, тромбозы церебральных сосудов, ишемический инсульт, артериальные тромбозы в юности.
<i>F7</i> (фактор VII свертывания крови)	<i>F7:</i> 10976 G/A	G/G	G/A, A/A Частота – 10-20 %	Пониженное содержание фактора 7 в крови на 30%. 2-х кратный регресс риска инфаркта миокарда. У новорожденных геморрагический диатез, кровотечение из пупочной ранки, слизистой оболочки носа, желудочно-кишечного тракта.
<i>F13A1</i> (фактор XIII свертывания крови)	<i>F13A1:</i> G/T (Val 34 Leu)	G/G	G/T, T/T Частота – 12-20 %	Уменьшение уровня фактора 8 в крови. Снижение риска венозного тромбоза. Повышенный риск на фоне антикоагулянтной терапии. Геморрагический синдром, олигоспермия и гемартрозы у гомозиготных мужчин.
<i>FGB- фибриноген</i> (фактор I свертывания крови)	<i>FGB:</i> -455 G>A	G/G	G/A, A/A Частота – 5-10 %	Увеличение содержания фибриногена в крови на 10-30 %. Риск инсульта увеличивается в 2,6 раз, учитывая многоочаговость поражений. Невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода.
<i>FGB- фибриноген</i> (фактор I свертывания крови)	<i>PAI-1:</i> -675 5G>4G	5G/5G	5G/4G, 4G/4G Частота – 5-8 %	Уменьшение фибринолитической активности крови, увеличение уровня PAI-1 в крови. Невынашивание беременности, повышение риска развития тяжелого гестоза в 2-4 раза. Гипоксия, задержка развития и внутриутробная смерть плода. Повышение риска коронарных нарушений в 3 раза.
<i>ITGA2 – интегарин</i> (тромбоци-тарный рецептор к коллагену)	<i>ITGA2:</i> 807 C>T	C/C	C/T, T/T Частота – 8-15 %	Повышенный риск послеоперационных тромбозов. Изменение свойств рецептора приводит к увеличению скорости адгезии тромбоцитов. Увеличивается риск инфаркта миокарда (в 2,8 раза), а также ишемического инсульта. Развитие тромбоэмболических заболеваний, постангиопластические тромбозы.
<i>GPIIIA</i> рецептор фибриногена	<i>GPIIIA:</i> 1565 T>C	T/T	C/T, C/C Частота – 20-30 %	Низкая эффективность терапии аспирином. Изменение свойств рецептора приводит к гиперагрегации тромбоцитов. Увеличивается риск инфаркта миокарда, а также потери плода на ранних сроках, тромбозы.
<i>MTHFR 677</i> (ген метилен-тетрагидрофолатре-дуктазы)	<i>MTHFR</i> 677 C>T	C/C	C/T, T/T Частота гетерозиготного дефицита MTHFR - 1,4-15 %	Повышение концентрации гомоцистеина без повышения цистатинина и низкой концентрацией мионина в крови. Трехкратное увеличение риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов и различные поражения нервной системы.
<i>MTHFR A1298C</i> (ген метиленте-трагидрофолатре-дуктазы)	<i>MTHFR</i> 129 A>C	A/A	A/C, C/C Частота 20-30 %	У лиц, гомозиготных по мутации A1298C, отмечается снижение активности MTHFR примерно до 60 % от нормы. Увеличивается концентрация гомоцистеина, повышается риск атеросклероза и тромбоза. При генотипе C/C повышенный риск эмбриональных опухолей.

**Литература/ References**

1. Сидельникова ВМ. Привычная потеря беременности. М.: Триада-X;2005.304с. [Sidel'nikova VM. Habitual loss of pregnancy. M.: Triada-X;2005.304 p. (In Russian)]
2. Macklon NS, Greer IA. The deep vein collecting system of the leg in the puerperium: an ultrasound study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1997;(104):198-200.
3. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, van der Meer J. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *British Journal of Haematology*. 2007;(136):656-61.
4. Макацария АД, Передеряева ЕБ, Пшеничникова ТБ. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины. *Consilium-medicum*. 2006;8(6):35-41. [Makatsariya AD, Perederyaeva EB, Pshenichnikova TB.

- Metabolic syndrome and low molecular weight heparins. *Consilium-medicum*. 2006;8(6):35-41. (In Russian)]
5. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood*.1993; 82(7):1989-93.
6. Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, Holton DW, Seckl JR, Webb DJ, Watt GC. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension*.1998;(31):891-95.
7. Пшеничникова ЕБ, Пшеничникова ТБ, Макацария АД. Метаболический синдром и тромбофилия – состояние высокого риска у беременных. *Русский медицинский журнал*. 2006;53-60 [Pshenichnikova EB, Pshenichnikova TB, Makatsariya AD. Metabolic syndrome and thrombophilia – a high-risk condition in pregnant women. *Russian Medical Journal*. 2006;(2006):53-60. (In Russian)]

8. Макацария, АД, Бицадзе ВО. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. М.: Триада-Х; 2012. 138 с. [Makatsariya AD, Bitsadze VO. Preventing repeated complications of pregnancy in conditions of thrombophilias. M.: Triada-X; 2012. 138 p. (In Russian)]
9. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarín ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Human Reproduction*. 2006;21(10):2694-8.
10. Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Human Reproduction*. 2001;7(5):501-11.
11. Azem F, Many A, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupfermanc MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Human Reproduction*. 2004;19(2):368-7.
12. Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Valensise H, Baldi M, Moscarini M, Arduini D. Diagnostic evaluation of women experiencing repeated in vitro fertilization failure. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;125(1):79-84.
13. Simur A, Ozdemir S, Acar H, Colakoğlu MC, Görkemli H, Balci O, Nergis S. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2009;67(2):109-12.
14. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thrombosis Research*. 2012;129(6):673-80.
15. Lin J, August P. Genetic Thrombophilias and Preeclampsia: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;(105):182-192.
16. Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;(105):411-42.
17. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systemic review. *Contraception*. 2006;(73):166-178.
18. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;95(4):519-524.
19. Grandone E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2003;16(2):321-32.
20. Генетические причины тромбофилии. В кн. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 256-20. [Genetic causes of thrombophilia In. Venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. M.: GEOTAR-Media; 2015: 256-20. (In Russian)]
21. Skrzypczak J, Rajewski M, Wirstlein P, Goździewicz T, Breborowicz G. Incidence of hereditary thrombophilia in women with pregnancy loss in multi-center studies in Poland. *Ginekologia Polska*. 2012;83(5):330-6.
22. Isaoglu U, Ulug P, Delibas IB, Yilmaz M, Kumtepe Y, Dogan H, Tasdemir S. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2014;41(2):177-81.
23. La Farina F, Raparelli V, Napoleone L, Guadagni F, Basili S, Ferroni P. Inflammation and Thrombophilia in Pregnancy Complications: Implications for Risk Assessment and Clinical Management. *Cardiovascular and Hematological Disorders Drug Targets*. 2016;15(3):187-203.
24. Овсянникова АН, Машин ВВ, Белова ЛА, Саенко ЮВ, Васицкий НР, Абрамова ВВ. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста. Современные проблемы науки и образования. 2014;5. Ссылка активна на 31 августа 2017 [Ovsyannikova AN, Mashin VV, Belova LA, Saenko Yu V, Vasitskiy N, Abramova VV. Analysis of polymorphism of hemostasis system genes in occurrence of acute brain ischemia in young and middle age patients. Modern Problems of Science and Education. 2014;5. Accessed August 31, 2017. (In Russian)] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15017>
25. Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, Talmaci R, Secara D, Coriu D, Cirstoiu M. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. *Maedica (Buchar)*. 2014;9(4):351-5.
26. Mougiou A, Androutopoulos G, Karakantza M, Theodori E, Decavalas G, Zoumbos N. Inherited thrombophilia screening in Greek women with recurrent fetal loss. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 2008;35(3):172-4.
27. Лазаренко ВА, Хруслов МВ, Боева МИ, Жабин СН, Уханова ИЮ, Авагова СА, Нерсесян ЭЛ. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих на территории Курской области. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014;(2):46-9 [Lazarenko VA, Hruslov MV, Boeva MI, Zhabin SN, Ukhanova IYu, Avagova SA, Nersesyan EL. Prevalence of thrombophilic polymorphism in females with reproductive losses in their

anamnesis, living in Kursk region. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2014;(2):46-9. (In Russian)]

28. Ярыгин НД, Игнатъев СВ, Бутина ЕВ, Зайцева ЕГ. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, у женщин с привычным невынашиванием беременности. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. 2015. Ссылка активна на 31.08.2017. [Yarigin ND, Ignat'ev SV, Butina EV, Zaytseva EG. Genetic polymorphisms associated with the risk of developing thrombophilia in women with habitual miscarriage. Actual problems of transfusiology and clinical medicine. 2015 Accessed August 31, 2017. (In Russian)] <http://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-polimorfizmy-assotsirovannye-s-riskom-razvitiya-trombofilii-u-zhenshin-s-privychnym-nevynashivaniem-beremennosti>

29. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A, Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica*. 2003;88(7):785-88.

30. Berlot G. Hemocoagulative Problems in the Critically Ill Patient. Milano:Springer-Verlag;2012:147p.

31. Comeglio P, Fedi S, Liotta AA, Cellai AP, Chiarantini E, Prisco D. Blood clotting activation during normal pregnancy. *Thrombosis Research*. 1996; (3): 199-202.

32. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Di Gianantonio E, Caruso A Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reproductive Toxicology*. 2006;(2):227-33.

33. Carbone JF, Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2010;(3):747-60.

34. Kuttah WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2006;(1):54-66.

35. Malm J, Laurell M, Dahlback B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *British Journal of Haematology*. 1988; 68(4):437-43.

36. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Annals of Internal Medicine*. 1999;(9):736-39.

37. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Annals of Internal Medicine*. 1999;(9):736-39.

38. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; (36): 901-908.

39. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology*. 2006; (2): 171-96.

40. Gopel W, Kim D, Gortner L. Prothrombotic mutations as a risk factor for preterm birth. *Lancet*. 1999; (353): 1411-12.

41. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2004;(5-6):409-14.

42. Clark P, Brennan J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998;(79):1166-70.

43. Nilsson IM, Kullander S. Coagulation and fibrinolytic studies during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1967;(3):273-85.

44. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1981;(3):141-54.

45. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003;29(2):125-30.

#### Сведения об авторах

Шостак Дарья Петровна, аспирант, Региональный перинатальный центр; адрес: Российская Федерация, 236023, г. Калининград, ул. Кашиановая Аллея, д. 145; тел.: +7(921)6088444; e-mail: shinshilla\_x@mail.ru

Пашов Александр Иванович, д.м.н., заведующий кафедрой, Региональный перинатальный центр; адрес: Российская Федерация, 236023, г. Калининград, ул. Кашиановая Аллея, д. 145; Балтийский федеральный университет им. И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. Невского, д. 14; тел.: +7(911)9114614998; e-mail: rpachov@mail.ru

Патрушева Валерия Евгеньевна, заведующая лабораторией, Балтийский федеральный университет им. И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. Невского, д. 14; тел.: +7(911)4614998; e-mail: vpatrusheva@gmail.com

Стуров Виктор Геннадьевич, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2; тел.: +7(952)9409806; e-mail: sturov@mail.ru

Горбунов Александр Петрович, ассистент, Балтийский федеральный университет им. И. Канта; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. Невского, д. 14; тел.: +7(921)1007048; e-mail: gbv\_39-59@mail.ru

#### Author information

Darya P. Shostak, Postgraduate Student, Regional Perinatal Center; Address: 145, Chestnut Alley Str., Kaliningrad, Russian Federation 236023; Phone: +7(921)6088444; e-mail: shinshilla\_x@mail.ru

Alexander I. Pashov, Dr.Med.Sci., Regional Perinatal Center; Address: 145, Chestnut Alley Str., Kaliningrad, Russian Federation 236023; Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, Alexander Nevskiy Str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone: +7(911)4614998; e-mail: pachov@mail.ru

Valeriya E. Patrusheva, the Head of the laboratory, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, Alexander Nevskiy Str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone: +7(911)4614998; e-mail: vpatrusheva@gmail.com

Victor G. Sturov, Dr.Med.Sci., Professor, Novosibirsk State University; Address: 2, Pirogov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(952)9409806; e-mail: sturov@mail.ru

Alexander P. Gorbunov, Assistant, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, Alexander Nevskiy Str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041; Phone: +7(921)1007048; e-mail: gbv\_39-59@mail.ru

Поступила 26.09.2017 г.  
Принята к печати 13.02.2018 г.