

А. О. Жарикова, О. И. Ананченко

Научный руководитель: ассистент кафедры Т. И. Желобкова

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ КАК ФАКТОР ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Введение

В течение последних лет среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема привычного невынашивания беременности. Невынашиванием беременности считается самопроизвольное прерывание беременности в сроки от зачатия до 37 недель беременности, считая с первого дня последней нормальной менструации [1]. Проблема невынашивания беременности, имеющая не только медицинское, но и социально-экономическое значение, остается одной из наиболее актуальных тем в современной акушерско-гинекологической практике. В настоящее время частота невынашивания беременности в странах СНГ составляет 10–25 % от всех беременностей [2]. По данным различных авторов, генетические формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10–30 % [3].

Тромбофилия – это предрасположенность к тромбообразованию в результате наследственных или приобретенных нарушений в системе гемостаза и гемореологии, приводящее к ишемизации органов [1]. Абсолютное большинство генетических форм тромбофилий клинически проявляется именно во время беременности в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности.

Цель

Программа исследования включала решение следующих задач:

1. Изучить наследственный и соматический (гинекологический и экстрагенитальный) анамнез пациенток с невынашиванием беременности;
2. Определить частоту встречаемости различных полиморфизмов генов системы гемостаза у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе;
3. Изучить особенности показателей системы гемостаза у пациенток с наследственными тромбофилиями.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 60 медицинских карт амбулаторных пациентов, отобранных в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», за 2021–2022 годы. Исследуемую группу составили 30 пациенток с наследственной тромбофилией и привычным невынашиванием беременности, контрольную – 30 пациенток с отсутствием самопроизвольных и искусственных прерываний беременности в анамнезе. Средний возраст женщин исследуемой группы составил 33,0 [31,0÷36,0] года, контрольной группы – 32,5 [30,0÷36,0] года. По возрасту пациенты двух групп значительно не различались (критерий Манна – Уитни, $U = 446,0$, $p = 0,95$). С целью исключения наличия у пациенток антифосфолипидного синдрома (далее – АФС), гипергомоцистеинемии, исключения аутоиммунной патологии (системная красная волчанка, далее – СКВ) пациентам двух

групп были выполнены: исследование биологического материала (кардиолипин IgM, кардиолипин IgG, антитела к beta-2-гликопротеину-1 IgM, антитела к beta-2-гликопротеину-1 IgG, определение гомоцистеина в сыворотке крови (анализатор ARCHITECT 12000SR), волчаночный антикоагулянт. Данных за АФС, СКВ, гипергомоцистеинемию у пациентов обеих групп получено не было.

Для определения мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла было проведено генетическое исследование. Исследуемые гены и их полиморфные варианты: ген фибриногена (F1) – полиморфный вариант: G/A, A/A, ген протромбина (F2) – полиморфный вариант: G/G (+/+), G/A (+/-), ген проакцелерина (F5, фактор Leiden) – полиморфный вариант: G/A, A/A, ген проконвертина (F7) – полиморфный вариант: G/A, A/A, ген фибриназы (F13) – полиморфный вариант: G/T, T/T, ген интегрин альфа-2 (ITGA2) – полиморфный вариант: C/T, T/T, ген интегрин бета-3 (ITGB3) – полиморфный вариант: T/C, C/C, ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) – полиморфный вариант: 5G/4G, 4G/4G, ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) – полиморфный вариант: T/T, ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR A1298C) – полиморфный вариант: A/C, C/C.

С целью оценки параметров системы гемостаза был выполнен забор крови с исследованием следующих показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ, норма 24,0–39,0 с), активность протромбинового комплекса по Квику (норма 0,7–1,2 %), международное нормализованное отношение (далее – МНО, норма 0,9–1,3), тромбиновое время (далее – ТВ, норма 14,0–18,0 с), фибриноген (норма 2,0–4,0 г/л), анти-тромбин III (норма 75–125 %), Д-димер (норма < 250 нг/мл), протеин С (норма 60–140 %), протеин S (норма 65–140 %).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016, Statistica 12,0. Результаты представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1÷Q3). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Методы исследования

Ретроспективный и эмпирический.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем пациенткам исследуемой группы был установлен диагноз полиморфизм генов системы гемостаза с осложнением в виде привычного невынашивания беременности. По результатам проведенного анализа установлено, что у пациенток с наследственными тромбофилиями и привычным невынашиванием беременности наследственный анамнез значимо чаще ($\chi^2 = 7,68$, $p = 0,01$) был отягощен тромботическими состояниями (тромбоз вен нижней конечности, инфаркт миокарда, инсульт) у близких родственников – 9 (30,0 %) случаев в сравнении с женщинами контрольной группы – 1 (3,33 %) случай. Кроме того, близкие родственники пациенток исследуемой группы значимо чаще ($\chi^2 = 9,93$, $p = 0,003$) страдали артериальной гипертензией – 14 (46,67 %) случаев, в сравнении с родственниками женщин контрольной группы – 3 (10,0 %) случая.

Среди экстрагенитальной патологии у женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности достоверно чаще ($\chi^2 = 6,41$, $p = 0,025$), чем в группе контроля, встречались артериальная гипертензия (26,67 % случаев – 8 пациенток против 3,33 % случаев – 1 пациентка) и тромбофлебит вен нижней конечности ($\chi^2 = 6,67$, $p = 0,023$; 6 пациенток – 20 % случаев в исследуемой группе).

В анамнезе у пациенток с наследственными тромбофилиями было 78 беременностей. Среди них 60 (76,92 %) закончились неразвивающейся беременностью до 12 не-

дель, 7 (8,97 %) – неразвивающейся беременностью после 12 недель, 8 (10,25 %) – самопроизвольным выкидышем до 12 недель, 3 (3,86 %) самопроизвольным выкидышем после 12 недель. 8 женщин (26,67 %) из 30 женщин исследуемой группы получали лечение в виде низкомолекулярных гепаринов во время прошлых беременностей, но несмотря на это у всех них было установлено невынашивание беременности.

По результатам оценки коагулограмм установлено, что значимых различий показателей АЧТВ, активности протромбинового комплекса, МНО, ТВ, протеина S между пациентами исследуемой и контрольной групп выявлено не было ($p > 0,05$). Уровень фибриногена в исследуемой группе был значимо выше (критерий Манна – Уитни, $U = 61,0$, $p < 0,001$), чем в группе контроля. Выявлено, что уровни антитромбина III (критерий Манна – Уитни, $U = 201,5$, $p = 0,0002$) и протеина С (критерий Манна – Уитни, $U = 289,5$, $p = 0,018$) были значимо ниже в исследуемой группе, однако уровень протеина С находился в пределах нормы. Кроме того, уровень Д-димеров был достоверно выше (критерий Манна – Уитни, $U = 95,0$, $p < 0,001$) среди пациенток исследуемой группы по сравнению с группой контроля. Особенности системы гемостаза у пациенток двух групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели системы гемостаза пациенток, исследуемой и контрольной групп

Показатель	Значение (Ме [Q1÷Q3])		Значимость
	исследуемая группа	контрольная группа	
АЧТВ, с	29,1 [26,8÷30,2]	28,85 [28,6÷29,4]	критерий Манна – Уитни, $U = 428,5$, $p = 0,756$
Активность протромбинового комплекса по Квику, %	1,0 [0,99÷1,0]	1,0 [1,0÷1,0]	критерий Манна – Уитни, $U = 415,0$, $p = 0,610$
МНО	1,0 [1,0÷1,01]	1,0 [1,0÷1,05]	критерий Манна – Уитни, $U = 383,5$, $p = 0,329$
ТВ, с	15,75 [15,0÷17,0]	15,6 [14,9÷16,7]	критерий Манна – Уитни, $U = 378,5$, $p = 0,293$
Фибриноген, г/л	4,5 [4,2÷4,8]	2,95 [2,8÷3,3]	критерий Манна – Уитни, $U = 61,0$, $p < 0,001$
Антитромбин III, %	73,0 [69,0÷99,0]	97,0 [95,0÷103,0]	критерий Манна – Уитни, $U = 201,5$, $p = 0,0002$
Д-димер, нг/мл	250,0 [190,0÷280,0]	130,0 [125,0÷180,0]	критерий Манна – Уитни, $U = 95,0$, $p < 0,001$
Протеин С, %	98,0 [58,0÷110,0]	108,0 [107,0÷110,0]	критерий Манна – Уитни, $U = 289,5$, $p = 0,018$
Протеин S, %	105,0 [95,0÷111,0]	101,0 [100,0÷104,0]	критерий Манна – Уитни, $U = 422,5$, $p = 0,689$

Среди мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у женщин с привычным невынашиванием беременности и наследственными тромбофилиями ведущее место занимает дефект гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), имеющийся у 93,33 % пациенток исследуемой группы (генотип 4G/4G 60,0 % и генотип 5G/4G 33,33 %). Вторым и третьим по частоте встречаемости являются дефекты генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и гена фибриназы (F13), которые выявлены у пациенток с невынашиванием беременности в 73,33 % случаев и 63,34 % случаев (генотип G/T 46,67 % и генотип T/T 16,67 %) соответственно. Частота встречаемости мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота встречаемости мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла пациентов исследуемой группы

Ген	Предрасполагающие к патологии варианты генотипов	Частота встречаемости (число случаев, % случаев)	Общая частота встречаемости (число случаев, % случаев)
Ген фибриногена (F1)	G/A (+/-)	2 (6,67 %)	5 (16,67 %)
	A/A (-/-)	3 (10,0 %)	
Ген протромбина (F2)	G/G (+/+)	0	0
	G/A (+/-)	0	
Ген проакцелерина (F5, фактор Leiden)	G/A	0	0
	A/A	0	
Ген проконвертина (F7)	G/A (+/-)	4 (13,33 %)	4 (13,33 %)
	A/A (-/-)	0	
Ген фибриназы (F13)	G/T (+/-)	14 (46,67 %)	19 (63,34 %)
	T/T (-/-)	5 (16,67 %)	
Ген интегрин альфа-2 (ITGA2)	C/T (+/-)	12 (40,0 %)	12 (40 %)
	T/T (-/-)	0	
Ген интегрин бета-3 (ITGB3)	T/C (+/-)	7 (23,33 %)	9 (30 %)
	C/C (-/-)	2 (6,67 %)	
Ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)	5G/4G	10 (33,33 %)	28 (93,33 %)
	4G/4G	18 (60,0 %)	
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T)	T/T	22 (73,33 %)	22 (73,33 %)
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR A1298C)	A/C (+/-)	1 (3,33 %)	1 (3,33 %)
	C/C (-/-)	0	

Выводы

1. У пациенток с наследственными тромбофилиями и привычным невынашиванием беременности наследственный анамнез был значимо чаще отягощен тромботическими состояниями и артериальной гипертензией у близких родственников. Среди экстрагенитальной патологии у женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности достоверно чаще встречались артериальная гипертензия и тромбоз вен нижней конечности. В структуре репродуктивных потерь женщин с наследственными формами тромбофилий преобладают неразвивающиеся беременности до 12 недель гестации.

2. Среди мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациенток с невынашиванием беременности наиболее часто встречаются дефекты генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и гена фибриназы (F13).

3. Система гемостаза пациенток с наследственными тромбофилиями характеризуется повышенной коагуляционной активностью с достоверно более высокими уровнями фибриногена и Д-димеров и значимо более низкими показателями антитромбина III и протеина С, что способствует повышенному тромбообразованию и может являться одним из патогенетических звеньев развития привычного невынашивания беременности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thrombophilia as factor of miscarriage / А. Е. Shatalov, Yu. А. Petrov // Health and Education Millennium. – 2019. – Vol. 21, № 4 – Р. 63–67.
2. Якутовская, С. Л. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение): учеб.-метод. пособие / С. Л. Якутовская, В. Л. Силава, Л. В. Вавилова. – Мн.: БЕЛМАПО 2004. – 44 с.
3. Савицкая, В. М. Роль наследственной тромбофилии в невынашивании беременности / В. М. Савицкая, А. А. Ниделько // Альманах молодой науки. – 2016. – № 4. – С. 16–21.