

УДК 618.3-06:616.155.294-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD50177>

# Роль генетических маркеров тромбофилии в структуре причин развития плацента-ассоциированных осложнений у беременных с тромбоцитопенией

© О.Л. Мысик<sup>1</sup>, М.С. Зайнулина<sup>1, 2</sup>, В.С. Баранов<sup>3</sup>, К.А. Кликунова<sup>4</sup>, А.М. Живописцева<sup>5</sup><sup>1</sup> Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>5</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Нарушения системы гемостаза занимают одно из ведущих мест в структуре причин бесплодия, невынашивания беременности, ассоциированы с репродуктивными потерями и являются значимым звеном в патогенезе плацента-ассоциированных осложнений беременности. Потребление тромбоцитов и факторов свертывания крови могут быть следствием генетической тромбофилии и причиной развития неблагоприятных клинических исходов беременности. Женщины с врожденной и приобретенной тромбофилией составляют группу высокого риска по развитию как тромботических, так и гестационных осложнений беременности.

**Цель** — оценить частоту встречаемости генетических маркеров тромбофилии у беременных с тромбоцитопенией, определить риск развития акушерских осложнений в зависимости от характера полиморфизмов генов тромбофилии у обследованных женщин.

**Материалы и методы исследования.** Проведено многоцентровое проспективное исследование с включением 299 женщин в III триместре беременности. Выделено две группы. Основную группу ( $n = 249$ ) составили пациентки с тромбоцитопенией, контрольную группу ( $n = 50$ ) — женщины с нормальными показателями тромбоцитов при физиологически протекающей беременности. Всем женщинам проведено полное клинико-анамнестическое и лабораторное обследование. Молекулярно-генетическое исследование крови с целью выявления полиморфизмов генов тромбофилии осуществляли с помощью биочипа, разработанного лабораторией пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» совместно с ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН.

**Результаты исследования.** Данные сравнительного анализа генетических маркеров тромбофилии свидетельствуют о том, что частота встречаемости мутации генов тромбоцитарных рецепторов GPIa у беременных с тромбоцитопенией статистически значимо превышала таковую у беременных с нормальным уровнем тромбоцитов и физиологически протекающей беременностью (42,5 и 14,7 %;  $p = 0,003$ ). Частота встречаемости полиморфизмов генов, отвечающих за нарушения в системе фибринолиза (*PAI-1*, *FGB*), также значимо превышала значения в контрольной группе (76,4 % и 47,0; 45,7 и 23,5 % соответственно;  $p = 0,001$  и  $p = 0,030$ ).

**Заключение.** Высокая частота встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов и генов, отвечающих за нарушения в системе фибринолиза у беременных с тромбоцитопенией, может служить причиной гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции и выступать значимым фактором риска развития плацента-ассоциированных осложнений при беременности. Многообразие вариантов генетических дефектов, способных привести к неблагоприятному клиническому исходу беременности, определяет необходимость их дальнейшего исследования.

**Ключевые слова:** генетические тромбофилии; тромбоцитопения; гиперагрегация тромбоцитов; гиперкоагуляция; плацента-ассоциированные осложнения.

## Как цитировать:

Мысик О.Л., Зайнулина М.С., Баранов В.С., Кликунова К.А., Живописцева А.М. Роль генетических маркеров тромбофилии в структуре причин развития плацента-ассоциированных осложнений у беременных с тромбоцитопенией // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 1. С. 101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD50177>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD50177>

# The role of genetic markers of thrombophilia in the structure of the causes of placenta-associated complications in pregnant women with thrombocytopenia

© Olga L. Mysik<sup>1</sup>, Marina S. Zaynulina<sup>1,2</sup>, Vladislav S. Baranov<sup>3</sup>, Ksenia A. Klikunova<sup>4</sup>, Aliya M. Zhivopistseva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Prof. V.F. Snegiryov Maternity Hospital No. 6, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

**HYPOTHESIS/AIMS OF STUDY:** Disorders of the hemostatic system continue to occupy one of the leading places in the structure of the causes of infertility and miscarriage. While being associated with reproductive losses, hemostatic disorders are a significant link in the pathogenesis of placenta-associated pregnancy complications. The consumption of platelets and blood clotting factors can be a consequence of inherited thrombophilia and the cause of adverse clinical outcomes of pregnancy. Women with congenital and acquired thrombophilia are at high risk of developing both thrombotic and gestational complications of pregnancy. The aim of this study was to assess the frequency of genetic markers of thrombophilia in pregnant women with thrombocytopenia and to determine the risk of developing obstetric complications depending on thrombophilia gene polymorphisms in the examined women.

**STUDY DESIGN, MATERIALS AND METHODS:** This multicenter prospective study involved 299 pregnant women in the third trimester of pregnancy. Two groups of patients were included in the study: the main group ( $n = 249$ ) consisted of individuals with thrombocytopenia, whereas the control group ( $n = 50$ ) comprised women with normal platelet counts during physiological pregnancy. All patients underwent a complete clinical, anamnestic and laboratory examination. To identify thrombophilia gene polymorphisms, molecular genetic blood testing was conducted using a biochip developed jointly in the Laboratory of Prenatal Diagnostics of Congenital and Hereditary Diseases, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia and the V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia.

**RESULTS:** The data obtained from a comparative analysis of genetic markers of thrombophilia indicate that the incidence of mutations in the GPIa platelet receptor gene in pregnant women with thrombocytopenia was significantly higher than that in pregnant women with normal platelet counts and physiological pregnancy (42.5% vs. 14.7%;  $p = 0.003$ ). The frequency of polymorphisms in genes responsible for disorders in the fibrinolytic system (PAI-1, FGB) was also significantly higher than that in the control group (76.4% vs. 47.0%,  $p = 0.001$ ; 45.7% vs. 23.5%,  $p = 0.030$ , respectively).

**CONCLUSION:** The revealed high frequency of polymorphisms in the platelet receptor genes and genes responsible for disorders of fibrinolysis system in pregnant women with thrombocytopenia may cause platelet hyperaggregation and hypercoagulation, while being a significant risk factor for placenta-associated complications during pregnancy. The variety of genetic defects that may lead to an unfavorable clinical outcome of pregnancy dictates the need for further study.

**Keywords:** inherited thrombophilia; thrombocytopenia; platelet hyperaggregation; hypercoagulation; placenta-associated complications.

## To cite this article:

Mysik OL, Zaynulina MS, Baranov VS, Klikunova KA, Zhivopistseva AM. The role of genetic markers of thrombophilia in the structure of the causes of placenta-associated complications in pregnant women with thrombocytopenia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD50177>

Received: 14.11.2020

Accepted: 23.12.2020

Published: 22.02.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Один из самых распространенных цитопенических синдромов, осложняющих течение беременности, — тромбоцитопения [1–3]. Основными причинами снижения количества тромбоцитов является повышенное потребление, разрушение, секвестрация или недостаточная продукция этих клеток. Наиболее частые причины снижения содержания тромбоцитов при беременности связаны с повышенным потреблением тромбоцитов в результате активации внутрисосудистого свертывания крови, в остальных случаях — с фоновой патологией и не диагностированными ранее заболеваниями. В клинической практике выделяют целый ряд тромботических микроангиопатий, вызывающих как увеличение потребления тромбоцитов, так и факторов коагуляции, которые включают преэклампсию, эклампсию и HELLP-синдром. Потребление тромбоцитов и факторов свертывания может быть также обусловлено генетической тромбофилией и циркуляцией антифосфолипидных антител. В общей популяции отмечается высокая частота генетических и приобретенных тромбофилий, которая, по современным данным, достигает 15–20 % [4–6]. Физиологические изменения в системе гемостаза, предрасполагающие к гиперкоагуляции, способствуют манифестации врожденных и приобретенных тромбофилий при беременности. Данные пациентки составляют группу высокого риска по развитию тромботических и плацента-ассоциированных осложнений, таких как угроза прерывания беременности, синдром потери плода, преэклампсия, развитие плацентарной недостаточности, и имеют повышенный риск развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [7–11]. Врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза приводят к гиперагрегации и гиперкоагуляции при беременности, нарушению процессов имплантации и плацентации, отложению фибрина и иммунных комплексов на мембране синцитиотрофобласта. Каскад этих реакций вызывает развитие плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода, проявлениями внутриутробной гипоксии плода и является фактором риска антенатальной гибели плода [12–14]. Помимо изученных генетических форм тромбофилии, в последние годы особое внимание уделяют ассоциативной связи гестационных осложнений с комбинацией различных сочетаний полиморфизмов генов тромбофилии [7, 15]. Вероятность развития тромботических и плацента-ассоциированных осложнений увеличивается у пациенток с многочисленными генетическими дефектами, коморбидными соматическими заболеваниями, репродуктивными потерями в анамнезе [16].

**Цель исследования** — оценить частоту встречаемости генетических маркеров тромбофилии у беременных с тромбоцитопенией, риск развития акушерских осложнений в зависимости от характера полиморфизмов генов тромбофилии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2013 по 2018 г. в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» и в СПбГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» было проведено проспективное исследование с включением 299 женщин в III триместре беременности. Выделено две группы. Основную группу ( $n = 249$ ) составили пациентки с тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов  $<150 \cdot 10^9/\text{л}$ ), контрольную ( $n = 50$ ) — женщины с нормальными показателями тромбоцитов при физиологически протекающей беременности. Всем женщинам проведено полное клинико-анамнестическое и лабораторное обследование. С целью выявления полиморфизмов генов тромбофилии было выполнено молекулярно-генетическое исследование крови в лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Исследование осуществляли с помощью биочипа, разработанного лабораторией пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» совместно с Институтом молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. В основе принципа работы всех типов биочипов с иммобилизованной ДНК лежит точное соответствие между прямой и комплементарной ДНК по правилу Уотсона – Крика:  $A \leftrightarrow T$  и  $C \leftrightarrow G$ . Флуоресцентный сигнал от ячеек микрочипа регистрировали с помощью широкопольного люминесцентного микроскопа, снабженного камерой ПЗС и программным обеспечением Imageware (Биочип-ИМБ, Россия).

**Критерии включения в основную группу:** женщины с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов менее  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ ) в III триместре беременности [срок гестации — 29 (28; 30) нед.] в возрасте от 20 до 40 лет.

**Критерии исключения из основной группы:** беременные с иммунной тромбоцитопенией (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), врожденной тромбоцитопенией, наследственными и приобретенными коагулопатиями, системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа с генерализованными осложнениями, с тромбоцитопенией менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ .

**Критерии включения в группу контроля:** женщины в III триместре беременности с нормальными показателями тромбоцитов и физиологически протекающей беременностью.

**Критерии исключения из группы контроля:** женщины в III триместре беременности с наличием акушерских осложнений: преэклампсией, плацентарной недостаточностью, соматическими хроническими заболеваниями.

**Статистический анализ** данных осуществляли с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 23. Описание количественных данных представлены в виде медианы (Me) и квартилей  $Q_1$  и  $Q_3$  в формате Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Для проверки

гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. *U*-критерий Манна – Уитни использовали с целью обнаружения различий между выборками.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, статистические гипотезы о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот проверяли с помощью точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Критический уровень значимости различий ( $p$ ) определен как  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток основной группы составил 31,1 (27,8; 35,0) года, контрольной — 30,7 (28,0; 34,8) года. Группы были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,68$ ). Медиана регистрации тромбоцитопении в основной группе определена как 23,1 (22,5; 29,0) нед. Срок включения в исследование в группах не различался и составил 28,8 (28,0; 30,0) нед. в основной группе и 29,4 (28,5; 30,0) нед. в контрольной ( $p = 0,15$ ). Беременность без применения вспомогательных репродуктивных технологий наступила у 225 (90,3 %) женщин в основной группе и у 45 (90 %) — в контрольной ( $p = 1$ ). Сравнительная характеристика репродуктивных потерь в анамнезе представлена в табл. 1.

Сравнительный анализ данных репродуктивных потерь в анамнезе, как представлено в табл. 1, показал, что частота преждевременных родов была значительно выше в группе беременных с тромбоцитопенией по сравнению с группой женщин с физиологически протекающей беременностью, в которой такие случаи отсутствовали (6,4 и 0 %;  $p = 0,05$ ). Случаи антенатальной и интранатальной гибели плода в анамнезе были отмечены только в группе беременных с тромбоцитопенией. Несмотря на незначимые статистические данные,

в группе беременных с физиологически протекающей беременностью и нормальным уровнем тромбоцитов таких случаев зафиксировано не было. Статистически значимых различий по другим исходам беременности в анамнезе между обследованными группами не выявлено.

Надо отметить, что при беременности развиваются следующие гемостатические реакции: повышается коагуляционный потенциал крови и подавляется фибринолиз, снижается содержание и активность естественных антикоагулянтов крови, повышается функциональная активность тромбоцитов. При наличии врожденной тромбофилии эти процессы способствуют возникновению серьезных сосудистых расстройств, способствующих нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию хронической плацентарной недостаточности. Таким образом, беременность является своеобразным тестом на скрытую тромбофилию, при которой она манифестирует в виде типичных гестационных осложнений. Сравнительная характеристика генетического профиля обследованных женщин представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что при беременности с тромбоцитопенией частота встречаемости мутаций генов тромбоцитарных рецепторов *Gp1a* значительно превышала таковую в контрольной группе (42,5 и 14,7 %;  $p = 0,003$ ). Частота встречаемости полиморфизмов генов, отвечающих за нарушения в системе фибринолиза (*PAI-1*, *FGB*), также значимо превышала значения в контрольной группе (76,4 и 47 %; 45,7 и 23,5 % соответственно,  $p = 0,001$  и  $p = 0,03$ ). По частоте остальных полиморфизмов достоверных различий между группами беременных с тромбоцитопенией и контрольной группой выявлено не было. Клинические проявления при наличии генетической тромбофилии на фоне течения беременности многообразны. Сравнительная характеристика гестационных осложнений у обследованных женщин представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, частота развития отеков беременных в основной группе значительно превышала

**Таблица 1.** Распределение обследованных беременных по частоте репродуктивных потерь в анамнезе

| Анализируемый параметр                 | Основная группа, $n = 249$ |      | Группа контроля, $n = 50$ |    | Статистические показатели    |      |            |
|----------------------------------------|----------------------------|------|---------------------------|----|------------------------------|------|------------|
|                                        | абс. число                 | %    | абс. число                | %  | $p$ , точный критерий Фишера | ОШ   | 95 % ДИ    |
| Неразвивающаяся беременность           | 64                         | 25,7 | 8                         | 16 | 0,20                         | 1,82 | 0,81–4,07  |
| Самопроизвольный выкидыш               | 32                         | 12,9 | 4                         | 8  | 0,48                         | 1,70 | 0,57–5,03  |
| Роды                                   | 114                        | 45,8 | 24                        | 48 | 0,88                         | 0,91 | 0,50–1,68  |
| Искусственный аборт                    | 47                         | 18,9 | 4                         | 8  | 0,07                         | 2,68 | 0,92–7,80  |
| Преждевременные роды                   | 16                         | 6,4  | 0                         | 0  | 0,05                         | 7,14 | 0,42–120,8 |
| Антенатальная гибель плода в анамнезе  | 9                          | 3,6  | 0                         | 0  | 0,37                         | 3,99 | 0,23–69,66 |
| Интранатальная гибель плода в анамнезе | 2                          | 0,8  | 0                         | 0  | 1,00                         | 1,02 | 0,05–21,57 |

Примечание:  $p \leq 0,05$  — статистически значимые различия между группами. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 2.** Частота выявления мутаций в генах тромбофилии у беременных с тромбоцитопенией и в контрольной группе

| Полиморфизм            | Беременные с тромбоцитопенией |      | Группа контроля |      | Статистические показатели         |      |            |
|------------------------|-------------------------------|------|-----------------|------|-----------------------------------|------|------------|
|                        | <i>n</i> (127)                | %    | <i>n</i> (34)   | %    | <i>p</i> , точный критерий Фишера | ОШ   | 95 % ДИ    |
| <i>F V Leiden</i>      | 8                             | 6,3  | 1               | 2,9  | 0,67                              | 2,22 | 0,27–18,38 |
| <i>F II Protrombin</i> | 3                             | 2,36 | 0               | 0    | 1,00                              | 1,94 | 0,10–38,46 |
| <i>MTHFR</i>           | 71                            | 55,9 | 14              | 41,2 | 0,18                              | 1,81 | 0,84–3,90  |
| <i>PAI-1</i>           | 97                            | 76,4 | 16              | 47   | 0,001                             | 3,64 | 1,65–8,00  |
| <i>FGB</i>             | 58                            | 45,7 | 8               | 23,5 | 0,03                              | 2,73 | 1,65–6,49  |
| <i>GPIIIa</i>          | 40                            | 31,5 | 9               | 26,4 | 0,68                              | 1,28 | 0,55–2,98  |
| <i>PLAT</i>            | 21                            | 16,5 | 3               | 8,82 | 0,42                              | 2,05 | 0,57–7,32  |
| <i>Gpla</i>            | 54                            | 42,5 | 5               | 14,7 | 0,003                             | 4,29 | 1,56–11,81 |
| <i>Gplb</i>            | 10                            | 7,9  | 2               | 5,8  | 1,00                              | 1,37 | 0,29–6,56  |
| <i>MTRR</i>            | 29                            | 22,8 | 6               | 17,6 | 0,64                              | 1,38 | 0,52–3,66  |
| <i>MTR</i>             | 11                            | 8,6  | 2               | 5,88 | 0,74                              | 1,52 | 0,32–7,20  |

Примечание:  $p \leq 0,05$  — статистически значимые различия между группами. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 3.** Сравнение частоты развития акушерских осложнений у пациенток обследованных групп

| Анализируемый параметр                                                  | Основная группа, <i>n</i> = 249 |       | Группа контроля, <i>n</i> = 50 |    | Статистические показатели         |       |             |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------|--------------------------------|----|-----------------------------------|-------|-------------|
|                                                                         | абс. число                      | %     | абс. число                     | %  | <i>p</i> , точный критерий Фишера | ОШ    | 95 % ДИ     |
| Отеки беременных                                                        | 165                             | 66,3  | 7                              | 14 | <0,001                            | 12,07 | 5,20–27,98  |
| Протеинурия $\leq 0,15$ г/л                                             | 217                             | 87,15 | 49                             | 98 | 0,02                              | 0,14  | 0,02–1,04   |
| Протеинурия $> 0,15$ г/л                                                | 32                              | 12,6  | 1                              | 2  | 0,02                              | 7,23  | 0,96–54,17  |
| Преэклампсия средней степени тяжести                                    | 16                              | 6,43  | 0                              | 0  | 0,05                              | 7,14  | 0,42–120,93 |
| Преэклампсия тяжелой степени                                            | 14                              | 5,6   | 0                              | 0  | 0,05                              | 2,70  | 0,35–48,63  |
| Развитие хронической плацентарной недостаточности                       | 70                              | 28,1  | 0                              | 0  | <0,001                            | 39,67 | 2,41–651,77 |
| Развитие хронической почечной недостаточности с нарушением гемодинамики | 61                              | 24,5  | 0                              | 0  | <0,001                            | 32,95 | 2,00–542,09 |
| Тромботические осложнения после родов                                   | 3                               | 1,2   | 0                              | 0  | 1,00                              | 1,43  | 0,07–29,20  |
| Роды через естественные родовые пути                                    | 139                             | 55,8  | 30                             | 60 | 0,64                              | 0,84  | 0,45–1,56   |
| Родоразрешение путем операции кесарева сечения                          | 98                              | 39,3  | 10                             | 20 | 0,01                              | 2,60  | 1,24–5,43   |

Примечание:  $p \leq 0,05$  — статистически значимые различия между группами. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

значения в контрольной группе (66,3 и 14 %;  $p < 0,001$ ). При сравнении полученных данных протеинурии отмечено, что у беременных с тромбоцитопенией чаще определяли значения белка в моче  $\geq 0,15$  г/л (12,6 и 2 %;  $p = 0,02$ ). В то время как у женщин с физиологически протекающей беременностью чаще всего числовые

значения протеинурии были минимальны или же белка в моче вообще обнаружено не было ( $p = 0,02$ ). Случаи развития преэклампсии средней и тяжелой степеней отмечены только у беременных с тромбоцитопенией ( $p = 0,05$ ). При сравнительном анализе признаков плацентарной недостаточности установлено, что у беременных

с тромбоцитопенией чаще развивалась плацентарная недостаточность как с гемодинамическими нарушениями, так и без них ( $p < 0,001$ ). Это в большей мере доказывает факт гиперагрегации тромбоцитов и развития микроциркуляторных нарушений, приводящих к нарушению маточно-плацентарного кровотока. Надо также отметить, что частота родов путем операции кесарева сечения у беременных с тромбоцитопенией значимо превышала показатели в контрольной группе (39,3 и 20 %;  $p = 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день генетические тромбофилии и антифосфолипидный синдром ассоциированы с высоким риском невынашивания беременности и остаются одной из главных причин развития гестационных осложнений. Эти состояния непосредственно приводят к активации системы гемостаза, внутрисосудистому свертыванию крови, повышенному потреблению тромбоцитов, развитию вторичной тромбоцитопении, а также способствуют развитию серьезных акушерских, тромбоэмболических и геморрагических осложнений. По обобщенным данным мировой литературы, на 1000 родов приходится 2–5 тромбгеморрагических осложнений [17–19]. Тромботические осложнения, по данным разных авторов, составляют 0,3–3,5 %, а у беременных старше 40 лет встречаются в 7–10 % случаев. Именно поэтому в последние годы особое внимание уделяют изучению тромботических и нетромботических эффектов тромбофилии [20–22]. Манифестация клинических проявлений тромбофилий при беременности многолика и включает различный спектр нарушений от макротромбообразования в крупных сосудах до микротромбообразования, приводящего к нарушению микроциркуляции в первую очередь в маточно-плацентарном кровотоке, а также в жизненно важных органах. Тромбозы магистральных сосудов сопровождаются нарушением перфузии плаценты, ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и, как следствие, внутриутробное состояние плода [23, 24]. Надо отметить, что значимость гиперфибриногенемии в развитии тромбозов очевидна, а при наличии патологического аллеля 455A увеличивается в 3 раза [7, 25].

В нашем исследовании выявлены значимые различия между основной и контрольной группами при анализе частоты мутаций в генах *FGB* (455 G>A); *PAI-1* (675 5G>4G); *ITGA2* (807 C>T). Ген *FGB* кодирует аминокислотную последовательность  $\beta$ -цепи фибриногена. Ингибитор активатора плазминогена (*PAI-1*) является одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови и играет значимую роль в процессе фибринолитического контроля при беременности как важный фактор маточно-плацентарной циркуляции. Носительство патологического аллеля данного гена ассоциировано с развитием патологии инвазии трофобласта

на ранних сроках беременности; преэклампсии тяжелой степени; плацентарной недостаточности с задержкой внутриутробного роста плода и выступает фактором риска как антенатальной гибели плода, так и тромбоза глубоких вен [9, 10, 25]. При сравнительном анализе гестационных осложнений в нашем исследовании было установлено, что у беременных с тромбоцитопенией чаще развивалась плацентарная недостаточность как с гемодинамическими нарушениями, так и без них ( $p < 0,001$ ). Гомозиготное носительство *PAI-1* (4G/4G) в сочетании с любым патологическим аллелем генов системы гемостаза и фолатного цикла может служить генетическим маркером склонности к развитию плацентарной недостаточности, обусловленной тромбофилией при беременности [25].

Ген *ITGA2* кодирует белок интегрин альфа-2 — мембранный гликопротеин, который экспрессируется на мембранах различных клеток, в том числе и тромбоцитах. Патологический аллель T (гомозиготный тип T/T) ассоциирован с увеличением скорости агрегации тромбоцитов и тем самым является фактором риска тромбофилии. Патологические аллели генов *ITGA2* и *ITGB3* (связаны с изменением свойств тромбоцитарного рецептора фибриногена) могут приводить к резистентности терапии аспирином [10, 16]. При сравнительном анализе генетического профиля в нашем исследовании было выявлено, что в группе беременных с тромбоцитопенией частота встречаемости мутаций генов тромбоцитарных рецепторов *Gp1a* значительно превышала таковую в контрольной группе (42,5 и 14,7 %;  $p = 0,003$ ). Эти данные свидетельствуют в пользу возможной роли гена *ITGA2* в развитии гиперагрегации тромбоцитов и активации тромботического риска при беременности.

## ВЫВОДЫ

Исследование генетического профиля обследованных женщин позволяет выделить группу беременных высокого тромботического риска. У беременных с тромбоцитопенией на фоне активации системы гемостаза обнаружено мультигенное носительство сочетания патологических генов: *PAI-1*, *FGB*, *Gp1a*, которые ассоциированы с высоким тромботическим риском и представляют значимый фактор риска развития плацента-ассоциированных осложнений беременности. Полиморфизм генов *PAI-1*, *FGB*, *Gp1a* может быть использован в качестве молекулярных предикторов плацентарной недостаточности, приводящей к неблагоприятному исходу беременности. Генетическое обследование и диагностика тромботических рисков у беременных с тромбоцитопенией на фоне активации внутрисосудистого свертывания крови, при условии использования антикоагулянтной терапии, способны в значительной степени повлиять на клинический исход беременности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boehlen F., Hohlfeld P., Extermann P., Perneger T.V., de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 95. No. 1. P. 29–33. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00537-2
2. Palta A., Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol.* 2016. Vol. 36. No. 2. P. 146–152. doi: 10.3109/01443615.2015.1041893
3. Gernsheimer T., James A.H., Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy // *Blood.* 2013. Vol. 121. No. 1. P. 38–47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944
4. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. No. 2. P. 292–299. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x
5. Eichinger S. Are B vitamins a risk factor for venous thromboembolism? Yes // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. No. 2. P. 307–308. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01711.x
6. James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. No. 3. P. 509–516. doi: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0
7. Алегина Е.В., Тетрашвили Н.К., Агаджанова А.А. и др. Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потерям беременности // *Акушерство и гинекология.* 2014. № 4. С. 25–31.
8. Зарудская О.М., Чурносков М.И. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 7. С. 4–7.
9. Лоскутова Т.А. Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 10. С. 23–27.
10. Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. No. 7. P. 1320–1325. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x
11. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005.
12. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Бикмуллина Д.Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010. Т. 59. № 1. С. 18–30.
13. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // *ПМЖ.* 2006. Спецвып. С. 2–10 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.rmj.ru/archive/trombofilii-v-akusherskoy-i-ginekologicheskoy-praktike/#>
14. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л. и др. Тромбофилии в акушерской практике: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: Н-Л, 2005.
15. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 2. С. 4–9.
16. Larciprete G., Rossi F., Deaibess T. et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010. Vol. 36. No. 5. P. 996–1002. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01262.x
17. Blumenfeld Z., Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. No. 5. P. 765–774. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00360-x
18. Borrelli A.L., Brillante M., Borzacchiello C., Berlingieri P. Hemocoagulative pathology and immunological recurrent abortion // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 24. No. 1. P. 39–40.
19. Caruso A., De Carolis S., Di Simone N. Antiphospholipid antibodies in obstetrics: new complexities and sites of action // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. No. 3. P. 267–276. doi: 10.1093/humupd/5.3.267
20. Пархоменко Т.В. Профилактика ретромбозов в акушерстве: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1999 [дата обращения: 19.01.2021]. Доступ по ссылке: <http://medical-diss.com/medicina/profilaktika-retrombozov-v-akusherstve>
21. Renner W., Winkler M., Hoffmann C. et al. The PLA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is not associated with deep venous thrombosis // *Int. Angiol.* 2001. Vol. 20. No. 2. P. 148–151.
22. Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism // *Semin. Thromb. Hemost.* 2006. Vol. 32. No. 7. P. 700–708. doi: 10.1055/s-2006-951298
23. Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z., Weiner Z., Younis J.S. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 83. No. 5. P. 693–697. doi: 10.1055/s-0037-1613894
24. Sibai B.M., Coppage K.H. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum // *Clin. Perinatol.* 2004. Vol. 31. No. 4. P. 853–viii. doi: 10.1016/j.clp.2004.06.003
25. Блощинский С.А., Блощинская И.А. Роль генетических факторов риска тромбофилии при неблагоприятном исходе беременности в анамнезе // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2017. № 3. С. 23–28.

## REFERENCES

1. Boehlen F., Hohlfeld P., Extermann P., Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):29–33. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00537-2
2. Palta A, Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):146–152. doi: 10.3109/01443615.2015.1041893
3. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013;121(1):38–47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944
4. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):292–299. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x
5. Eichinger S. Are B vitamins a risk factor for venous thromboembolism? Yes. *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):307–308. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01711.x
6. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and

- the puerperium. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):509–516. doi: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0
7. Alegina EV, Tetrushvili NK, Agadzhanova AA, et al. Gene polymorphism as a predictor of recurrent pregnancy losses. *Obstetrics and gynecology.* 2014;(4):25–31. (In Russ.)
8. Zarudskaya OM, Churnosov MI. Role of hereditary thrombophilia in the genesis of complicated pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2013;(7):4–7. (In Russ.)
9. Loskutova TA. Analysis of the forms of thrombophilia in pregnant women with obstetric and perinatal complications in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2013;(10):23–27. (In Russ.)
10. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1320–1325. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x
11. Repina MA. Preeklampsija i materinskaja smertnost'. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2005. (In Russ.)
12. Zaynulina MS, Kornjushina EA, Bismullina DR. Thrombophilia: etiologic factor or pathogenetic aspect of pregnancy complications? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2010;59(1):18–30. (In Russ.)
13. Makacarija AD, Bicadze VO. Antifosfolipidnyj sindrom, geneticheskie trombofilii v patogeneze osnovnyh form akusherskoj patologii. *RMJ.* 2006; Suppl.:2–10 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.rmj.ru/archive/trombofilii-v-akusherskoj-i-gineko-logicheskoy-praktike/#>. (In Russ.)
14. Zaynulina MS, Kornjushina EA, Stepanjan ML, et al. Trombofilii v akusherskoj praktike: uchebno-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2005. (In Russ.)
15. Momot AP, Taranenko IA, Tsyvkina LP. Evolution of ideas on thrombophilia and its role in human reproduction problems. *Obstetrics and gynecology.* 2013;(2):4–9. (In Russ.)

16. Larciprete G, Rossi F, Deaibess T, et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(5):996–1002. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01262.x
17. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril.* 1999;72(5):765–774. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00360-x
18. Borrelli AL, Brillante M, Borzacchiello C, Berlingieri P. Hemocoagulative pathology and immunological recurrent abortion. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997;24(1):39–40.
19. Caruso A, De Carolis S, Di Simone N. Antiphospholipid antibodies in obstetrics: new complexities and sites of action. *Hum Reprod Update.* 1999;5(3):267–276. doi: 10.1093/humupd/5.3.267
20. Parhomenko TV. Profilaktika retrombozov v akusherstve. [dissertation abstract]. Moscow; 1999 [cited 2021 Jan 19]. Available from: <http://medical-diss.com/medicina/profilaktika-retrombozov-v-akusherstve>. (In Russ.)
21. Renner W, Winkler M, Hoffmann C, et al. The PLA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is not associated with deep venous thrombosis. *Int Angiol.* 2001;20(2):148–151.
22. Simioni P, Tormene D, Spiezia L, et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(7):700–708. doi: 10.1055/s-2006-951298
23. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):693–697. doi: 10.1055/s-0037-1613894
24. Sibai BM, Coppage KH. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. *Clin Perinatol.* 2004;31(4):853–viii. doi: 10.1016/j.clp.2004.06.003
25. Bloshchinskiy SA, Bloshchinskaya IA. The role of genetic risk factors of thrombophilia in unfavorable pregnancy outcomes in anamnesis. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2017;(3):23–28. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

### \*Ольга Леонидовна Мысик;

адрес: Россия, 192014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8895-6845>;  
e-mail: [olga\\_mysik88@mail.ru](mailto:olga_mysik88@mail.ru)

### Марина Сабировна Зайнулина, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5000>;  
Scopus Author ID: 37076359000; ResearcherID: B-5746-2018;  
e-mail: [zainulina@yandex.ru](mailto:zainulina@yandex.ru)

### Владислав Сергеевич Баранов, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, засл. деят. науки РФ;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1207>;  
Scopus Author ID: 56057974100; eLibrary SPIN: 9196-7297;  
e-mail: [baranov@vb2475.spb.edu](mailto:baranov@vb2475.spb.edu)

### Ксения Алексеевна Кликунова, канд. физ.-мат. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5978-5557>;  
e-mail: [kliksa@gmail.com](mailto:kliksa@gmail.com)

### Алия Мирзаевна Живопистцева, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1360-1652>;  
eLibrary SPIN: 2881-5149; e-mail: [ali Amir@list.ru](mailto:ali Amir@list.ru)

## AUTHORS INFO

### \*Olga L. Mysik;

address: 5, Mayakovsky str., Saint Petersburg, 192014, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8895-6845>;  
e-mail: [olga\\_mysik88@mail.ru](mailto:olga_mysik88@mail.ru)

### Marina S. Zaynulina, MD, PhD, DSci (Medicine);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5000>;  
Scopus Author ID: 37076359000; ResearcherID: B-5746-2018;  
e-mail: [zainulina@yandex.ru](mailto:zainulina@yandex.ru)

### Vladislav S. Baranov, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honoured Scientist of the Russian Federation;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1207>;  
Scopus Author ID: 56057974100; eLibrary SPIN: 9196-7297;  
e-mail: [baranov@vb2475.spb.edu](mailto:baranov@vb2475.spb.edu)

### Ksenia A. Klikunova, PhD, Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5978-5557>;  
e-mail: [kliksa@gmail.com](mailto:kliksa@gmail.com)

### Aliya M. Zhivopistseva, MD, PhD, Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1360-1652>;  
eLibrary SPIN: 2881-5149; e-mail: [ali Amir@list.ru](mailto:ali Amir@list.ru)