

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. Мысик¹, М.С. Зайнулина^{1, 2}, В.С. Баранов³, К.А. Кликунова⁴, А.М. Живописцева⁵¹ Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия;² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;⁵ 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. Mysik¹, Marina S. Zaynulina^{1,2}, Vladislav S. Baranov³, Ksenia A. Klikunova⁴, Aliya M. Zhivopistseva⁵

¹ Prof. V.F. Snegiryov Maternity Hospital No. 6, Saint Petersburg, Russia;

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

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

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵ 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

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

易栓症的遗传标志在血小板减少症孕妇胎盘相关并发症发生原因的结构中的作用

© Olga L. Mysik¹, Marina S. Zaynulina^{1,2}, Vladislav S. Baranov³, Ksenia A. Klikunova⁴, Aliya M. Zhivopistseva⁵

¹ Prof. V.F. Snegiryov Maternity Hospital No. 6, Saint Petersburg, Russia;

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

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

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

研究现实性。止血系统疾病在不孕, 流产的原因结构中占据主要位置之一, 与生殖功能丧失相关, 并且是与胎盘相关的妊娠并发症的发病机理中的重要环节。血小板和凝血因子的消耗可能是遗传性血栓形成的结果, 也是妊娠不良临床结果的原因。先天性和获得性易栓症的妇女为发生妊娠血栓性和妊娠并发症的高危人群。

目的是评估患有血小板减少症的孕妇中易栓症遗传标志的出现频率, 并根据所检查妇女的易栓症基因多态性的性质确定发生产科并发症的风险。

研究材料和方法。进行了一项多中心前瞻性研究, 涉及妊娠晚期的299名妇女。其中分出了两组。主要组 ($n = 249$) 由血小板减少症患者组成, 对照组 ($n = 50$) 为生理妊娠期间血小板计数正常的妇女。所有妇女均接受了完整的临床记忆和实验室检查。应用生物芯片对血液进行分子遗传学研究, 以检测易栓症基因的多态性。该生物芯片是由奥特产科学, 妇科学及生殖医学研究所先天性和遗传性疾病的产前诊断实验室与俄罗斯科学院恩格尔哈特分子生物学研究所共同研制的。

研究成果。易栓症遗传标志的比较分析数据表明, 血小板减少症孕妇的血小板受体GPIIb/IIIa基因突变的发生率在统计学上显著高于正常血小板和生理性妊娠的孕妇 (42.5和14.7%; $p = 0.003$)。导致纤溶系统疾病 (*PAI-1*, *FGB*) 疾病的基因多态性的发生频率也明显高于对照组的数值 (分别为76.4%和47.0%; 45.7和23.5%; $p = 0.001$ 和 $p = 0.030$)。

结论。血小板减少症孕妇的血小板受体基因和负责纤溶系统疾病的基因多态性的高频率可导致血小板过度聚集, 血凝过多, 并成为妊娠期间胎盘相关并发症发展的重要危险因素。可能导致妊娠不良临床结果的遗传缺陷变体的多样性决定了对其进行进一步研究的必要性。

关键词: 遗传性易栓症; 血小板减少症; 血小板过度聚集; 凝固性过高; 胎盘相关并发症。

引用本文:

Mysik OL, Zaynulina MS, Baranov VS, Klikunova KA, Zhivopistseva AM. 易栓症的遗传标志在血小板减少症孕妇胎盘相关并发症发生原因的结构中的作用. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):101–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD50177>

收稿日期: 2020年11月14日

审稿日期: 2020年12月23日

出版时间: 2021年2月22日

绪论

血小板减少症是导致妊娠复杂化的最常见的细胞减少症之一[1-3]。血小板数量减少的主要原因是这些细胞的消耗增加,破坏,死骨形成或产量不足。怀孕期间血小板计数减少的最常见原因与由于血管内凝血激活引起的血小板消耗增加有关,在其他情况下,与背景病理和先前未确诊的疾病有关。在临床实践,区分一系列血栓性微血管病,引起血小板消耗和凝血因子的增加,其中包括先兆子痫,子痫和HELLP综合征。血小板和凝血因子的消耗也可能是由于遗传性易栓症和抗磷脂抗体的循环。在一般人群中,遗传性和获得性易栓症的发生率很高,根据现代数据达到15%-20%[4-6]。止血系统的生理变化易导致高凝性,促进妊娠期先天性和获得性易栓症的表现。这些患者发生血栓形成和胎盘相关并发症的风险很高,例如先兆流产,胎儿丢失综合征,先兆子痫,胎盘功能不全的发展,并增加了位置正常的胎盘早剥的风险[7-11]。止血系统的先天性和后天性缺陷会导致妊娠期间过度聚集和过度凝结,植入和胎盘植入过程的破坏,纤维蛋白和免疫复合物在合体滋养层细胞膜上的沉积。这些反应的级联会导致胎盘发育不全并伴有宫内生长迟缓综合征,宫内缺氧的表现,并且是产前胎儿死亡的危险因素[12-14]。除了已研究的易栓症的遗传形式外,近年来,还特别关注了妊娠并发症与易栓症基因多态性的各种组合的关联关系[7, 15]。具有多种遗传缺陷,躯体疾病和有生殖功能减退病史的患者,发生血栓形成和胎盘相关并发症的可能性增加[16]。

研究目的是评估患有血小板减少症的孕妇中易栓症遗传标志的出现频率,并根据易栓症基因多态性的性质确定发生产科并发症的风险。

材料与方 法

自2013年至2018年,在奥特产科学,妇科学及生殖医学研究所和圣彼得堡国立预算保健机构V.F. “斯涅吉列夫教授第六号产科医院”,进行了一项多中心前瞻性研究,涉及妊娠晚期的299名妇女。其中分出了两组。主要组($n=249$)由血小板减少症(血小板计数为 $<150 \cdot 10^9/l$)患者组成,对照组($n=50$)-生理妊娠期间血小板计数正常的妇女。所有妇女均接受了完整的临床记忆和实验室检查。为了鉴定易栓症基因的

多态性,在妇科学及生殖医学研究所先天性和遗传性疾病的产前诊断实验室进行了分子遗传血液检查。该研究是用奥特产科学,妇科学及生殖医学研究所先天性和遗传性疾病的产前诊断实验室与俄罗斯科学院恩格尔哈特分子生物学研究所共同研制的物芯片进行的。根据Watson - Crick规则具有固定化DNA的所有类型生物芯片的工作原理均在于直接DNA和互补DNA之间的准确匹配: $A \leftrightarrow T$ 和 $C \leftrightarrow G$ 。使用配备有CCD相机和Imageware软件(俄罗斯BIOCHIP-IMB)的宽视野发光显微镜记录来自微芯片细胞的荧光信号。

纳入主要组的标准为:妊娠晚期(妊娠期为29(28; 30)周),有血小板减少症(血小板数少于 $150 \cdot 10^9/l$)的女性,年龄为20~40岁。

主要组的排除标准:患有免疫性血小板减少症(特发性血小板减少性紫癜),先天性血小板减少症,遗传性和后天性凝血病,全身性自身免疫性疾病,1型糖尿病伴全身并发症,血小板减少症少于 $50 \cdot 10^9/l$ 的孕妇。

对照组的纳入标准:妊娠中期,血小板计数和生理性妊娠正常的妇女。

对照组的排除标准:妊娠中晚期有产科并发症的妇女:先兆子痫,胎盘功能不全,躯体慢性疾病。

统计分析是用Microsoft Excel 2010和IBM SPSS Statistics 23软件进行的。定量数据的描述以中位数(Me)以及四分位数 Q_1 和 Q_3 表示,格式为 $Me(Q_1; Q_3)$ 。夏皮罗-威尔克检验用于鉴定正态分布的假设。曼-惠特尼U检验用于检测样品之间的差异。

对于表征定性标志的指标,以百分数表示绝对值和相对值,用F检验测试有关观测频数与预计频数一致的统计假设。对于二进制符号,计算了机会比率(OR)和95%置信区间(95%CI)。差异的显著性的临界水平(p)被定义为 $p < 0.05$ 。

研究成果

主要组患者的平均年龄为31.1(27.8; 35.0)岁,对照组为30.7(28.0; 34.8)岁。两组的年龄可比($p = 0.68$)。主要组中血小板减少症的中位定义为23.1(22.5; 29.0)周。两组之间的纳入研究时期无差异,主要组为28.8(28.0; 30.0)周,对照组为29.4(28.5; 30.0)周($p = 0.15$)。主要组中

表1 病史上按生殖损失频率被检查孕妇的分布情况

分析参数	主要组, n = 249		对照组, n = 50		统计指标		
	绝对值	%	绝对值	%	p, Fisher确切的标准	OR	95% CI
不发育的妊娠	64	25.7	8	16	0.20	1.82	0.81-4.07
自然流产	32	12.9	4	8	0.48	1.70	0.57-5.03
分娩	114	45.8	24	48	0.88	0.91	0.50-1.68
人工流产	47	18.9	4	8	0.07	2.68	0.92-7.80
早产	16	6.4	0	0	0.05	7.14	0.42-120.8
产前胎儿死亡史	9	3.6	0	0	0.37	3.99	0.23-69.66
产时 胎儿死亡史	2	0.8	0	0	1.00	1.02	0.05-21.57

注: $p \leq 0.05$ —两组之间的的统计重要差异。OR—机会比率; CI—置信区间。

表2 患有血小板减少症的孕妇和对照组的血友病基因突变率

多形性	患有血小板减少症的孕妇		对照组		统计指标		
	n (127)	%	n (34)	%	p, Fisher确切的标准	OR	95% CI
<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>GP1IIa</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

注: $p \leq 0.05$ —两组之间的的统计重要差异。OR—机会比率; CI—置信区间。

有225名(90.3%)妇女无使用辅助生殖技术怀孕,对照组($p = 1$)—45名(90%)妇女。表中列出了病史上生殖损失的比较特性。

如表1所示,对生殖损失史数据的比较分析表明,血小板减少症孕妇组的早产发生率明显高于生理性妊娠妇女组,在后者的情况下,无此类病例(6.4%和0%; $p = 0.05$)。仅在患有血小板减少症的孕妇组中观察到了产前和产时胎儿死亡的病例。尽管统计资料不显著,但在生理性妊娠和血小板计数正常的孕妇群体中,尚未记录此类病例。受检组之间其他妊娠结局在统计上没有显著差异。

应该注意的是,在怀孕期间会出现以下止血反应:血液的凝结潜力增加,纤维蛋白溶解受到抑制,天然血液抗凝剂的含量和活性降低,血小板的功能活性增加。在先天性易栓症的情况下,这些过程会导致严重的血管疾病的出现,这些疾病会导致子宫胎盘血流的障碍和慢性胎盘功能不全的发展。因此,怀孕是一种隐性易栓症的测试,它以典型的妊娠并发症

的形式表现出来。表2列出了受检妇女的遗传档案的比较特性。

从表2可以看到,在患有血小板减少症的孕妇中,血小板受体GpIa基因的突变出现频率大大超过了对照组(42.5%和14.7%; $p = 0.003$)。导致纤溶系统疾病(*PAI-1*, *FGB*)疾病的基因多态性的发生频率也明显高于对照组的数值(分别为76.4%和47.0%; 45.7%和23.5%; $p = 0.001$ 和 $p = 0.030$)。血小板减少症孕妇组与对照组之间其他多态性的频率无显著差异。在妊娠背景下出现遗传性易栓症的临床表现形式多种多样。表3列出了被检查妇女的妊娠并发症的比较特性。

如表3所示,主要组孕妇水肿发生率明显高于对照组(66.3%和14%; $p < 0.001$)。比较蛋白尿结果时发现,血小板减少的孕妇尿蛋白值 $\geq 0.15\text{g/l}$ 的可能性更大(12.6%和2%; $p = 0.02$)。在生理性怀孕的妇女中,蛋白尿的数值通常较小,或者在尿液中根本没有蛋白质($p = 0.02$)。仅在患有血小板减少症的孕妇中观察到中度和重度先

表3 两组患者产科并发症发生率的比较

分析参数	主要组, <i>n</i> = 249		对照组, <i>n</i> = 50		统计指标		
	绝对值	%	绝对值	%	<i>p</i> , Fisher确切的标准	OR	95% CI
孕妇肿胀	165	66.3	7	14	<0.001	12.07	5.20–27.98
蛋白尿 ≤ 0.15 g/l	217	87.15	49	98	0.02	0.14	0.02–1.04
蛋白尿 <0.15 g/l	32	12.6	1	2	0.02	7.23	0.96–54.17
中度先兆子痫	16	6.43	0	0	0.05	7.14	0.42–120.93
重度先兆子痫	14	5.6	0	0	0.05	2.70	0.35–48.63
慢性胎盘功能不全的发展	70	28.1	0	0	<0.001	39.67	2.41–651.77
慢性肾功能衰竭的发展, 血流力学失常	61	24.5	0	0	<0.001	32.95	2.00–542.09
产后血栓并发症	3	1.2	0	0	1.00	1.43	0.07–29.20
阴道分娩	139	55.8	30	60	0.64	0.84	0.45–1.56
剖腹产	98	39.3	10	20	0.01	2.60	1.24–5.43

注: $p \leq 0.05$ —两组之间的统计重要差异。OR—机会比率; CI—置信区间。

兆子痫的病例 ($p = 0.05$)。在对胎盘功能不全迹象的比较分析时, 发现患有血小板减少症的孕妇更容易发生胎盘功能不全, 无论有无血液动力学障碍 ($p < 0.001$)。这在更大程度上证明了血小板过度聚集和微循环障碍发展的事实, 导致了子宫胎盘血流障碍。还应注意的是, 患有血小板减少症的孕妇通过剖腹产分娩的频率大大超过了对照组 (39.3%和20%; $p = 0.01$)。

讨论

如今, 遗传性血栓形成和抗磷脂综合征与流产的高风险相关, 并且仍然是发生妊娠并发症的主要原因之一。这些情况直接导致止血系统的激活, 血管内凝血, 血小板消耗增加, 继发性血小板减少症的发生, 并且也导致严重的产科, 血栓栓塞和出血性并发症的发展。根据世界文献的综合数据, 每1000例新生儿有2–5例血栓性出血并发症[17–19]。根据不同作者的数据, 血栓并发症占0.3–3.5%, 而40岁以上孕妇的发生率为7–10%。因此, 近年来特别重视血栓性疾病的血栓性和非血栓性影响的研究[20–22]。妊娠期间血栓形成的临床表现形式是多方面的, 包括从大血管中的宏观血栓形成到微血栓形成的不同范围的疾病, 主要导致子宫胎盘血流以及重要器官的微循环障碍。大血管的血栓形成伴随胎盘灌注障碍, 子宫胎盘循环恶化, 结果影响胎儿的子宫内状态[23, 24]。应当指出的是, 高纤维蛋白原血症在血栓形成发展中的意义是显而易见的, 并且在存在病理等位基因455A的情况下, 其增加了三倍[7, 25]。

我们的研究发现, 在分析*FGB* (455 G>A); *PAI1* (675 5G>4G); *ITGA2* (807 C>T) 基因的突变频率时, 主要组和对照组之间存在显著差异。*FGB*基因编码纤维蛋白原的 β 链的氨基酸序列。纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)是抗凝血液系统的主要成分之一, 在妊娠期间的纤溶控制过程中起着重要的作用, 是子宫胎盘循环的重要因素。该基因的病理等位基因的携带与妊娠早期滋养细胞病理的发展, 严重先兆子痫, 胎盘功能不全与宫内生长迟缓有关; 是产前胎儿死亡和深静脉血栓形成的危险因素[9, 10, 25]。在对妊娠并发症的比较分析时, 发现患有血小板减少症的孕妇更容易发生胎盘功能不全, 无论有无血液动力学障碍 ($p < 0.001$)。 *PAI-1* (4G/4G) 的纯合携带与止血系统和叶酸循环基因的任何病理等位基因相结合, 可作为妊娠期间因血栓形成而发展为胎盘供血不足趋势的遗传标记

*ITGA2*基因编码蛋白质整合素 α_2 , 是一种膜糖蛋白, 在包括血小板在内的各种细胞的膜上表现。病理等位基因T (纯合型T/T) 与血小板聚集率增加相关, 因此是易栓症的危险因素。*ITGA2*和*ITGB3*基因的病理等位基因 (与血小板纤维蛋白原受体特性的改变有关) 可以导致对阿司匹林治疗的耐药性[10, 16]。在我们的研究中, 对遗传档案的比较分析显示, 在血小板减少症的孕妇组中, 血小板受体GpIa基因的突变频率大大超过了对照组 (42.5和14.7%; $p = 0.003$)。这些数据表明, *ITGA2*基因在促进血小板过度聚集和妊娠期间血小板风险活化方面可能发挥作用。

结论

对受检查妇女的遗传档案的研究使得有可能确定一组具有高血栓形成风险的孕妇。在止血系统激活的背景下, 发现血小板减少的孕妇是多基因携带者, 其病理基因组合: *PAI-1*、*FGB*、*GpIa*与高血栓风险相关, 是胎盘相关妊娠

并发症的重要危险因素。*PAI-1*, *FGB*, *GpIa*基因的多态性可以用作胎盘功能不全的分子预测因子, 导致不良的妊娠结果。在血管内凝血激活为背景下, 并在运用抗凝剂疗法的条件下, 对患有血小板减少症的孕妇进行遗传性检查和血栓风险的诊断可显著影响妊娠的临床结局。

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Palta A., Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol.* 2016. Vol. 36. No. 2. P. 146–152. doi: 10.3109/01443615.2015.1041893
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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.
- Зарудская О.М., Чурносков М.И. Роль наследственной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 7. С. 4–7.
- Лоскутова Т.А. Анализ форм тромбофилии у беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями при преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 10. С. 23–27.
- 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
- Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2005.
- 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.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм

- акушерской патологии // *PMЖ.* 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.
- 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.
- 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
- 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
- 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.
- 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
- 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>
- 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.
- 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
- 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
- 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
- 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

- 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
- Palta A, Dhiman P. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(2):146–152. doi: 10.3109/01443615.2015.1041893
- 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. Prejeklampsija i materinskaja smertnost'. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2005. (In Russ.)
12. Zaynulina MS, Kornjushina EA, Bikmullina 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, Bicaadze VO. Antifosfolipidnyj sindrom, genetiicheskie 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-ginekologicheskoy-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. Bloschinskiy SA, Bloschinskaya 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

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

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

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5978-5557>;
e-mail: 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

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

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

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

Ksenia A. Klikunova, PhD, Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5978-5557>;
e-mail: 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