



© М.А. Репина,
Г.Ф. Сумская, Е.Н. Лапина,
С.Р. Кузьмина-Крутецкая

Медицинская академия
последипломного образования:
кафедра репродуктивного здоровья
женщин, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИИ

■ В связи с осложненным течением беременности (166 женщин) или в целях контроля (20 женщин) в Санкт-Петербургском региональном центре диагностики и лечения тромбофилий выполнено молекулярно-генетическое типирование факторов системы гемостаза и MTHFR. Установлено, что в случаях самопроизвольного и привычного абортов, антенатальной смерти плода имеется высокая частота встречаемости мутаций в генах фактора V (Лейден) и протромбина (G20210A); в случаях преэклампсии — высокая частота встречаемости мутаций в генах PAI-1, фибриногена и GPIIb. При осложнении беременности ТГВ, ОНМК, ТЭЛА выявлена высокая частота мутации Лейден в гене фактора V, мутации T1565C (1A/2A) в гене GPIIb и мутации 675 4G→5G в гене PAI-1. У женщин с наследственными формами тромбофилии в сочетании с ВБ риск развития тромбозов и ТЭЛА в два раза выше, чем у пациенток с наследственной тромбофилией без ВБ.

■ **Ключевые слова:** осложненная беременность; наследственные тромбофилии

Успехи молекулярной генетики, достигнутые в течение последних десятилетий, позволили по-новому оценить многие факты, связанные с патологией системы гемостаза, включая наследственную предрасположенность к кровотечениям или тромбозам. В 1965 году в медицинскую практику вошло понятие «тромбофилии», т. е. предрасположенности к тромботическим осложнениям. Это понятие было введено О. Egeberg'ом, впервые описавшим наследственный дефицит антикоагулянтного белка антитромбина. В дальнейшем были открыты многие другие мутации в генах, кодирующих факторы системы гемостаза и фибринолиза, и была найдена связь этих мутаций с высоким риском развития тромбозов. Таким образом к известным со времен Вирхова факторам риска тромбозов (замедление тока крови, нарушение целостности сосудистой стенки и усиление процессов свертывания крови) была добавлена наследственная причина этого тяжелого осложнения.

Помимо общих для мужского и женского организма факторов риска развития тромбозов (травма, обширная операция, иммобилизация, тяжелые воспалительные заболевания, опухоли и др.) у женщин имеется еще один фактор, который связан с биологическим процессом воспроизводства потомства или беременности. Формирование плодово-плацентарного комплекса, во многом зависимое от состояния микрокровоотока в сосудах эндо- и миометрия, может нарушаться в случаях его хронической недостаточности, т. е. образования микротромбов за счет дисфункции эндотелия, усиления коагуляционных и снижения антикоагулянтных свойств крови («сосудистое отторжение эмбриона»). Очевиден возможный вклад в этот процесс различных мутаций в генах, кодирующих факторы свертывающей системы крови. Поэтому целью настоящей работы явилось исследование влияния генетических причин активации системы гемостаза на осложненное течение беременности и развитие венозных тромбозов.

Материал и методы исследования

В связи с осложненным течением беременности (у 166 женщин) или в целях контроля (20 женщин) выполнено молекулярно-генетическое типирование факторов системы гемостаза и метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) на наличие мутаций в генах: типирование гена фактора V (мутация Лейден), гена протромбина (мутация 20210 G→A), гена фибриногена (мутация 455G→A), гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа или PAI-1 (мутация 675 4G→5G), гена гликопротеина GPIIb тромбоцитов (мутация 1565 T→C) и гена MTHFR (мутация 677 C→T). Обследование проведено в Санкт-Петербургском региональном центре диагностики и лечения тромбофилии. Помимо этого, по показаниям и в со-

ответствующие периоды времени, в лаборатории городского акушерского гематологического центра Санкт-Петербурга у беременных исследована степень активации системы гемостаза с помощью информативных тестов гемостазиограммы. С помощью статистического анализа полученные данные сопоставлены с результатами течения и исходами беременностей у обследованных женщин контрольной группы.

Результаты и обсуждение

Генетические факторы дисфункции плазменного, тромбоцитарного звеньев гемостаза и MTHFR выявлены у 166 из 186 обследованных пациенток, в том числе у 96 с сопутствующей варикозной болезнью (ВБ). Одиночные дефекты в генах установлены у 49 пациенток с ВБ и у 30 без этого осложнения. Комбинированные, в том числе двойные, тройные и, даже, четверные мутации (один случай) выявлены соответственно у 47 ($49,0 \pm 5,1\%$) и 40 ($57,1 \pm 5,9\%$) женщин.

Всего у 96 пациенток с ВБ (1 группа) было выявлено 159 разных вариантов и сочетаний мутаций в генах, кодирующих факторы системы гемостаза и MTHFR. При этом у 54 женщин ($56,2 \pm 5,1\%$ случаев) встретилась мутация C677T MTHFR. Она также отмечена у 45 из 70 пациенток без ВБ (2 группа) ($64,3 \pm 5,7\%$ случаев).

Второй по частоте встречаемости оказалась мутация PAI-1, которая в целом обнаружена у 64 пациенток ($38,5 \pm 3,8\%$). Почти также часто выявляли мутацию G455A в гене фибриногена (у 60 беременных — $36,1 \pm 3,7\%$).

У каждой 4 беременной женщины обнаружена мутация в гене GPIIb (42 случая из 166). Более редкими были варианты мутаций в гене фактора V (Лейден) и G20210A в гене протромбина (табл. 1).

Необходимо отметить, что у пациенток с сопутствующей ВБ частота сочетаний различных мутаций в генах, кодирующих факторы системы гемостаза и MTHFR, была не больше, а даже не-

сколько меньше, чем у беременных женщин, не имевших данной патологии: частота мутаций у них составила $165,6 \pm 4,8\%$ (159 вариантов у 96 пациенток), а частота мутаций в группе без ВБ была $182,8 \pm 5,4\%$ (128 вариантов у 70 пациенток). В целом у 166 женщин обеих групп было выявлено 287 вариантов мутаций в генах факторов системы гемостаза и MTHFR.

Анализ акушерского анамнеза у обследованных женщин выявил, что лишь у 4 пациенток из 20, не имевших мутаций в генах (контрольная группа), в прошлом имелся самопроизвольный аборт.

У 70 пациенток с мутациями в генах факторов гемостаза без сопутствующей ВБ частота самопроизвольного аборта оказалась значительно выше (27 из 141 беременности — $19,1 \pm 3,3\%$). Несмотря на отсутствие достоверных возрастных различий в группах, отмечено определенное преобладание женщин более старшего возраста среди носительниц мутаций в генах в сочетании с ВБ. Их возраст составил $31,7 \pm 3,4$ года против $29,5 \pm 4,2$ во второй группе и $24,7 \pm 2,6$ лет в группе контроля.

Анализ показал, что наибольший процент беременностей, закончившихся родами, оказался в контрольной, т. е. самой молодой группе женщин (табл. 2). В то же время у пациенток с ВБ был наиболее высоким процент самопроизвольных абортов (94 случая из 198 беременностей — $48,7 \pm 3,6\%$), значительная часть которых произошла в поздние сроки (22 случая — $11,4 \pm 2,3\%$). У каждой десятой женщины отмечено привычное невынашивание беременности ($10,9 \pm 2,2\%$). Для сравнения частота этого осложнения у женщин с наследственной тромбофилией без ВБ была только $6,6 \pm 2,1\%$. Лишь четверть всех беременностей закончилась в этой группе родами ($26,9 \pm 3,2\%$ по сравнению с $62,8 \pm 7,4\%$ в контроле). Девять из 52 родов ($17,3 \pm 5,2\%$) были преждевременными (см. табл. 2).

Общий показатель осложнений последней беременности у женщин с мутациями в генах

Таблица 1

Результаты молекулярно-генетического типирования факторов системы гемостаза и MTHFR у обследованных женщин

Варианты мутаций	1 группа (n = 96)		2 группа (n = 70)		Итого (n = 166)	
	n	M ± m %	n	M ± m %	n	M ± m %
Мутация 677 C→T в гене MTHFR	54	$56,2 \pm 5,1$	45	$64,3 \pm 5,7$	99	$59,6 \pm 3,8$
Мутация 675 4G→5G в гене PAI-1	31	$32,3 \pm 4,8$	33	$47,1 \pm 6,0$	64	$38,5 \pm 3,8$
Мутация 455 G→A в гене фибриногена	35	$36,4 \pm 4,9$	25	$35,7 \pm 5,7$	60	$36,1 \pm 3,7$
Мутация 1565 T→C (1A/2A) в гене GpIIb	26	$27,1 \pm 4,5$	16	$22,8 \pm 5,0$	42	$25,3 \pm 3,4$
Мутация Лейден в гене фактора V	9	$9,4 \pm 3,0$	4	$5,7 \pm 2,8$	13	$7,8 \pm 2,1$
Мутация 20210 G→A в гене протромбина	4	$4,2 \pm 2,0$	5	$7,1 \pm 3,1$	9	$5,4 \pm 1,7$
Итого	159	$165,6 \pm 4,8$	128	$182,8 \pm 5,4$	287	$172,9 \pm 3,4$

факторов гемостаза, т. е. имевших и не имевших ВБ, оказался следующим: каждая 7 беременность закончилась преждевременными родами ($14,1 \pm 3,8 \%$), почти у половины женщин развилась хроническая маточно-плацентарная недостаточность (ХМПН) и/или преэклампсия (соответственно $45,9 \pm 5,4 \%$ и $44,7 \pm 5,4 \%$), каждая 6, 7 беременность осложнилась преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) ($17,6 \pm 4,1 \%$). В целом высокой была антенатальная потеря плодов (табл. 3). В контрольной группе пациенток (20 женщин), кроме двух случаев нетяжелой формы гестоза, не отмечено ни одного из указанных выше осложнений.

Анализ частоты встречаемости отдельных мутаций у пациенток с невынашиванием беременности показал более значимое влияние комбинированных дефектов по сравнению с одиночными. Именно комбинированные варианты мутаций выявлены фактически в 30–32 % случаев самопроизвольного аборта и в 5–15 % случаев привычного невынашивания беременности. Для мутаций фактора V Лейден и протромбина G20210A показатель встречаемости оказался еще выше (табл. 4). Очевидно, что гиперкоагуляционное действие комбинированных вариантов мутаций может способствовать более тяжелым нарушениям микроциркуляции и, следовательно, более высокой частоте сосудистого отторжения беременности.

В 39 случаях течение беременности осложнилось маточно-плацентарной недостаточностью и в 38 случаях — преэклампсией. Анализ показал зависимость частоты встречаемости отдельных мутаций от общей частоты их выявления и некоторое преобладание мутации G455A в гене фибриногена. При осложнении беременности ХМПН и преэклампсией последняя обнаружена соответственно в $30,0 \pm 5,9$ и $25,0 \pm 5,4 \%$ случаев (табл. 5). При ХМПН, а также в случаях ПОНРП, преобладали двойные и тройные варианты мутаций в гене MTHFR, гене PAI-1 и/или гене фибриногена. В то же время у пациенток с преэклампсией преобладали сочетания мутаций в гене гликопротеина IIIa, в гене PAI-1 и гене фибриногена.

Что касается антенатальной гибели плода, то в этих случаях наблюдалась иная зависимость, а именно преобладание более редко встречаемых вариантов мутаций: мутации фактора V Лейден, мутации G20210A в гене протромбина и их комбинаций с другими мутациями (см. табл. 5).

Очевидно, что гиперкоагуляционный эффект, связанный с мутациями в генах факторов гемостаза, во время беременности наслаивается на свойственное этому состоянию двукратное повышение потенциала свертывания крови. В результате наблюдается достоверное по сравнению с таковым у здоровых беременных женщин повышение активности фактора VIII, фактора Виллебранда, особенно при сочетании тромбофилии с ВБ

Таблица 2

Исходы беременностей у женщин с мутациями в генах факторов гемостаза и MTHFR

Показатели	1 группа (n = 96)		2 группа (n = 70)		Контрольная группа (n = 20)	
	число беременностей (n = 193)	от общего числа беременностей $M \pm m \%$	число беременностей (n = 136)	от общего числа беременностей $M \pm m \%$	число беременностей (n = 43)	от общего числа беременностей $M \pm m \%$
Самопроизвольный аборт	94	$48,7 \pm 3,6$	27	$19,3 \pm 3,4$	4	$9,3 \pm 4,4$
В том числе:						
до 12 недель	72	$37,3 \pm 3,5$	23	$16,9 \pm 3,2$	4	$9,3 \pm 4,4$
после 12 до 27 недель	22	$11,4 \pm 2,3$	4	$2,9 \pm 1,4$	—	—
привычное невынашивание	21	$10,9 \pm 2,2$	9	$6,6 \pm 2,1$	—	—
Преждевременные роды	9	$4,7 \pm 1,5$	3	$2,2 \pm 1,3$	—	—
Срочные роды	43	$22,3 \pm 3,0$	30	$22,1 \pm 3,6$	27	$62,8 \pm 7,4$
Артифициальный аборт	47	$24,4 \pm 3,1$	76	$55,9 \pm 4,3$	12	$27,9 \pm 6,8$

Таблица 3

Осложнения беременности и родов у пациенток с мутациями в генах факторов гемостаза и MTHFR

Осложнения	1 группа (n = 52)		2 группа (n = 33)		Всего (n = 85)	
	n	$M \pm m \%$	n	$M \pm m \%$	n	$M \pm m \%$
Преждевременные роды	9	$17,3 \pm 5,2$	3	$9,1 \pm 5,0$	12	$14,1 \pm 3,8$
Хроническая маточно-плацентарная недостаточность	29	$55,8 \pm 6,9$	10	$30,3 \pm 8,0$	39	$45,9 \pm 5,4$
Преэклампсия	24	$46,1 \pm 6,9$	14	$42,4 \pm 8,6$	38	$44,7 \pm 5,4$
ПОНРП	10	$19,2 \pm 5,5$	5	$15,1 \pm 6,2$	15	$17,6 \pm 4,1$
Антенатальная смерть плода	3	$5,8 \pm 3,2$	2	$6,1 \pm 4,2$	5	$5,9 \pm 2,5$

Таблица 4

Частота встречаемости мутаций в генах факторов системы гемостаза и MTHFR при невынашивании беременности

Варианты мутаций	Общая частота одиночных и комбинированных мутаций		Самопроизвольный аборт				Привычное невынашивание			
			Одиночные мутации		Комбинированные мутации		Одиночные мутации		Комбинированные мутации	
	n	M ± m %	n	M ± m %	n	M ± m %	n	M ± m %	n	M ± m %
Мутация 677 C→T в гене MTHFR	99	59,6 ± 3,8	13	13,1 ± 3,4	32	32,3 ± 4,7	3	3,0 ± 1,7	12	12,1 ± 3,3
Мутация 675 4G→5G в гене PAI-1	64	38,5 ± 3,8	5	7,8 ± 3,3	20	31,2 ± 5,8	4	6,2 ± 3,0	10	15,6 ± 4,5
Мутация 455 G→A в гене фибриногена	60	36,1 ± 3,7	6	10,0 ± 3,9	18	30,0 ± 5,9	3	5,0 ± 2,8	7	11,7 ± 4,1
Мутация 1565 T→C (1A/2A) в гене GPIIb	42	25,3 ± 3,4	6	14,3 ± 5,4	6	14,3 ± 5,4	2	4,8 ± 3,3	2	4,8 ± 3,3
Мутация Лейден в гене фактора V	13	7,8 ± 2,1	1	7,7 ± 7,4	7	53,8 ± 13,8	0	0	4	30,8 ± 12,8
Мутация 20210 G→A в гене протромбина	9	5,4 ± 4,0	0	0	4	44,4 ± 16,6	0	0	4	44,4 ± 16,6
Итого	287		31		87		12		39	

Таблица 5

Частота встречаемости мутаций в генах факторов системы гемостаза и MTHFR при осложненном течении беременности

Варианты мутаций	Общая частота мутаций	ХМПН (n = 39)		Преэклампсия (n = 38)		ПОНРП (n = 15)		Аntenatalная смерть плода (n = 5)	
		n	M ± m %	n	M ± m %	n	M ± m %	n	M ± m %
Мутация C677T в гене MTHFR	99	23	23,2 ± 4,2	19	19,2 ± 3,9	8	8,1 ± 2,7	5	5,0 ± 2,2
Мутация в гене PAI-1	64	16	25,0 ± 5,4	15	23,4 ± 5,2	5	7,8 ± 3,3	2	3,1 ± 2,2
Мутация в гене фибриногена	60	18	30,0 ± 5,9	15	25,0 ± 5,4	9	15,0 ± 4,6	2	3,3 ± 2,3
Мутация 1A/2A в гене гликопротеина IIb/IIIa	42	8	19,0 ± 6,0	11	26,2 ± 6,8	3	7,1 ± 3,9	0	—
Мутация в гене фактора V (Лейден)	13	2	15,4 ± 10,0	1	7,7 ± 7,3	0	—	2	15,4 ± 10,0
Мутация G20210A в гене протромбина	9	1	11,1 ± 10,4	2	22,2 ± 13,8	0	—	2	22,2 ± 13,8

Таблица 6

Влияние мутаций в генах, кодирующих факторы гемостаза, на результаты зависимых тестов коагулограммы

Варианты мутаций	Показатели коагулограммы	Варианты мутаций		Контрольная группа
		есть	нет	
Мутация 455 G→A в гене фибриногена (n = 60)	Концентрация фибриногена, г/л	9,11 ± 0,7*	6,7 ± 2,1	4,12 ± 1,1
Мутация 20210G→A в гене протромбина (n = 9)	Протромбиновый тест, %	132,8 ± 1,2*	112,6 ± 3,4	98,7 ± 2,3
Мутация в гене PAI-1 (n = 64)	РФМК, %	17,4 ± 1,9*	15,7 ± 2,4	11,2 ± 2,1
	Лизис эуглобулиновой фракции плазмы, мин.	18,1 ± 2,3*	15,2 ± 1,8	9,2 ± 1,5
	Фибринолитическая активность крови, %	0,9 ± 0,2*	2,8 ± 0,5	6,4 ± 0,3

* — p < 0,001 при сравнении показателей у имеющих и не имеющих данный вид мутации

(соответственно $405,1 \pm 39,5 \%$ и $302,7 \pm 6,2 \%$ при $263,2 \pm 34,4 \%$ и $276,5 \pm 7,4 \%$ в контрольной группе беременных женщин). Концентрация фибриногена достигает $7,23 \pm 2,5$ г/л и $6,57 \pm 0,4$ г/л у беременных с тромбофилией, осложненной и не осложненной ВБ, в то время как у здоровых беременных и небеременных женщин она, соответственно, равняется $4,12 \pm 1,1$ г/л и $1,5 \pm 3,5$ г/л.

Концентрация фибриногена у беременных с мутацией в его гене достигает $9,11 \pm 0,7$ г/л по сравнению с $6,77 \pm 2,1$ г/л при других вариантах тромбофилии, но без таковой мутации (табл. 6).

При наследственных формах тромбофилии достоверно меняются результаты протромбинового теста. Несмотря на то, что эти результаты зависят не только от протромбина, но также от факторов VII и X, у пациенток с мутацией G20210A в гене протромбина результаты теста достигают $132,8 \pm 1,2 \%$ по сравнению со $112,6 \pm 3,4 \%$ у беременных с другими вариантами наследственной тромбофилии (см. табл. 6).

Аналогичные результаты получены при исследовании параметров фибринолитической активности крови: время Хагеман-зависимого лизиса эуглобулинов оказалось почти в два раза длиннее у беременных с наследственными формами тромбофилии по сравнению со здоровыми беременными женщинами ($16,1 \pm 2,6 \%$ против $9,2 \pm 1,5 \%$). Достоверное угнетение фибринолитической активности крови демонстрирует и ее исследование по методу М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузник ($2,4 \pm 0,2 \%$ против $6,4 \pm 0,3 \%$ в контроле).

Еще более очевидные данные получены при сравнении указанных параметров, а также концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) у пациенток с полиморфизмом в гене PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена 1 типа, угнетающего фибринолиз), с таковыми у беременных с другими вариантами наследственных тромбофилий. В случаях полиморфизма в гене PAI-1 время Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции удлинялось более чем в два раза по сравнению с нормой, а фибринолитическая активность крови снижалась фактически до критического предела. Но и при других вариантах наследственных тромбофилий показатели системы фибринолиза также свидетельствовали о снижении ее активности по сравнению с контролем (см. табл. 6). Очевидное объяснение этому заключается в функции фибринолитической системы, завершающей процесс гемокоагуляции и, следовательно, во многом зависимой от предшествующих этапов коагуляционного каскада, от степени активации системы гемостаза в целом. О том, что эта активация выражена у беременных вообще, а у беременных с наследственными фор-

мами тромбофилии особенно, свидетельствуют высокие концентрации РФМК.

Значительная роль в инициации и осуществлении коагуляционного процесса принадлежит тромбоцитам. Их роль особенно высока в развитии микроциркуляторных нарушений. Даже в условиях покоя α -гранулы тромбоцитов экспрессируют достаточно высокие концентрации рецептора агрегации гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Активация тромбоцитов сопровождается еще более высоким уровнем экспрессии GP IIb/IIIa с его перемещением на поверхность клетки. Поэтому очевидно влияние мутации в гене GPIIb/IIIa на процесс активации тромбоцитов и образование тромбоцитарных агрегатов, затрудняющих условия микрокровотока.

Эпизоды тромбозов, тромбоэмболий средних и мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА), а также острого нарушения мозгового кровообращения отмечены у 61 из 166 женщин с наследственными формами тромбофилии, т. е. фактически у каждой третьей пациентки ($36,7 \pm 3,7 \%$). Наиболее частым осложнением (у 27) был тромбоз поверхностных вен (ТПВ) нижних конечностей, который развивался преимущественно в послеродовом периоде (20 случаев) и преимущественно у женщин с ВБ (в 21 из 27 случаев).

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) развился у 18 из 166 пациенток ($10,8 \pm 2,4 \%$), 12 из которых также имели ВБ. К этим случаям, несомненно, следует прибавить пациенток с ТЭЛА возникшей при отсутствии фоновых клинических данных для диагноза ТГВ.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) зарегистрировано у 6 женщин с ВБ ($6,2 \pm 2,5 \%$) и у двух без сопутствующей ВБ ($2,9 \pm 2,0 \%$). Все случаи ОНМК сопровождались достаточно тяжелыми клиническими симптомами: наблюдались потеря сознания, развитие коматозного состояния; в дальнейшем длительно сохранялась очаговая симптоматика в виде парезов конечностей и других проявлений. Более тяжелое течение ТГВ также наблюдалось у беременных с ВБ: у них отмечены большая длительность восстановительного периода, сохранение остаточных явлений в виде посттромбофлебитического синдрома (в 4 случаях).

Большее число комбинаций мутаций в генах факторов гемостаза отмечено у пациенток с тромбоцистическими осложнениями без сопутствующей ВБ. Это обстоятельство свидетельствует о дополнительном значении патологии венозной системы как фактора риска развития тромбозов и ТЭЛА. Самой частой была мутация C677T в гене MTHFR, т. е. фермента, не являющегося фактором системы гемостаза и фибринолиза, а оказывающего лишь

Таблица 7

Частота встречаемости мутаций в генах факторов системы гемостаза и MTHFR у пациенток с ТЭЛА и ОНМК

Виды мутаций	ТЭЛА (n = 8)	ОНМК (n = 8)	Итого (n = 16)	
	n	n	n	M ± m %
Мутация 675 4G→5G в гене PAI-1	3	6	9	56,2 ± 12,4
Мутация 677 C→T в гене MTHFR	4	3	7	43,7 ± 12,4
Мутация 1565 T→C (1A/2A) в гене GPIIIa	2	4	6	37,5 ± 12,1
Мутация Лейден в гене фактора V	4	0	4	25,0 ± 10,8
Мутация 455 G→A в гене фибриногена	2	2	4	25,0 ± 10,8
Мутация 20210 G→A в гене протромбина	1	0	1	6,2 ± 6,0
Итого	16	15	31	193,7 ± 6,1

опосредованное влияние на гемокоагуляцию через увеличение концентрации гомоцистеина, что свойственно данной мутации: снижается резистентность к активированному протеину С; происходят другие изменения, активирующие процесс свертывания крови.

Анализ частоты встречаемости разных вариантов мутаций у пациенток с ТЭЛА и ОНМК выявил иную картину: мутация С677Т в гене MTHFR выявлена лишь у 7 из 99 обладательниц этого дефекта (7,1 ± 2,6). В то же время наиболее редкая мутация Лейден в гене фактора V обнаружена в 4 из 8 случаев ТЭЛА. Это осложнение произошло у трети обладательниц данной мутации (в 4 из 13 случаев зарегистрированной мутации).

Иными словами, не выявлено зависимости между частотой встречаемости того или иного наследственного дефекта и его участием в развитии таких тяжелых осложнений как ТЭЛА и ОНМК: бóльшим потенциальным риском развития таких осложнений обладают носительницы мутации Лейден фактора V, мутации G20210A в гене протромбина, мутаций в генах GPIIIa и PAI-1. Анализ частоты встречаемости различных мутаций у 16 пациенток, перенесших ТЭЛА и ОНМК, показал, что, несмотря на значительно меньшую популяционную частоту мутации в гене PAI-1 по сравнению с таковой в гене MTHFR, именно эта мутация оказалась ведущей у пациенток (табл. 7). Частота встречаемости мутации в гене PAI-1 фактически конкурировала с таковой в гене GPIIIa (см. табл. 7). Так как гликопротеин IIb/IIIa является основным белком тромбоцитарной мембраны, способным связываться с фактором Виллебранда, фибриногеном и другими адгезивными компонентами системы гемостаза, можно полагать, что мутация в его гене облегчает процессы внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов, что совместно с усилением блокирующего действия на фибринолитическую систему (за счет усиления ингибирующего влияния PAI-1, связанного с мутацией в его гене) способствует первичному нарушению микроциркуляции в сосудах мозга и последующему развитию ОНМК. В одном случае

ОНМК во время беременности мутация в гене PAI-1 была одиночной. Во всех остальных случаях имелись двойные и тройные варианты мутаций. Однако во всех комбинированных дефектах, за исключением одного, выявлена мутация в гене PAI-1, которая у трех пациенток сочеталась с мутацией в гене гликопротеина IIb/IIIa, в одном — с мутацией в гене MTHFR и в одном — с мутацией в гене фибриногена.

Следует признать, что ВБ, сопутствующая наследственной тромбофилии, способствует развитию ТЭЛА и ОНМК: 5 из 8 случаев ТЭЛА и 6 из 8 случаев ОНМК произошли у пациенток с ВБ. У них же оказалась выше частота одиночных мутаций. Исследование показало, что риск развития тромботических осложнений у женщин с наследственными формами тромбофилии и ВБ в 2–2,5 раза выше, чем у лиц без сопутствующей ВБ, причем вероятность тромбозов одинаково высока как во время беременности, так и в послеродовом периоде, а их течение характеризуется бóльшей тяжестью и длительностью, сохранением остаточных явлений.

Несмотря на бóльшую частоту встречаемости мутации С677Т в гене MTHFR и относительную редкость мутации Лейден в гене фактора V и мутации G20210A в гене протромбина, последние более значимы как факторы самопроизвольного, привычного абортов и антенатальной смерти плода. В то же время осложнения беременности ПОНРП и преэклампсией чаще связаны с мутацией в гене GPIIIa, что способствует ранним микроциркуляторным нарушениям за счет дисфункции тромбоцитарного звена гемостаза.

Результаты зависимых тестов коагулограмм являются фактическим отражением имеющихся вариантов мутаций: резкое повышение концентрации фибриногена в сыворотке крови отмечено в случаях мутации G455A в гене фибриногена, высокие показатели протромбинового теста коррелируют с мутацией G20210A в гене протромбина, а мутация 675 4G→5G в гене PAI-1 сопровождается снижением фибринолитической активности

крови и нарушением Хагеман-зависимого лизиса эритроцитов. Указанные изменения более выражены у пациенток с сопутствующей ВБ.

Таким образом, исследование показало, что наследственные формы тромбофилии необходимо относить к серьезным факторам риска осложненного течения и невынашивания беременности, развития венозных тромбозов и тромбоэмболий у беременных и родильниц.

Статья представлена М.С. Зайнулиной
Государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова: кафедра акушерства
и гинекологии, Санкт-Петербург

ADVERSE PREGNANCY OUTCOME AND INHERITED THROMBOPHILIA

Repina M.A., Sumskeya G.F., Lapina E.N.,
Kusmina-Krutetskaya S.R.

■ **Summary:** Estimated incidence of the inherited thrombophilia – associated adverse pregnancy outcome of 166 women: mutation C677T MTHFR, mutation factor V Leiden, mutation factor II G20210A, mutation T1565C (1A/2A) GPIIIa, mutation G455A factor I and mutation 4G 675 5G PAI-1.

The association between various mutation and pregnancy loss, adverse outcome (preeclampsia, abruptio placentae et al), VTE, venous thromboembolism discussed.

■ **Key words:** complications of pregnancy; genetic thrombophilia