

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>



## Особенности системы гемостаза у беременных с осложненным акушерским анамнезом

*Б.А. Бакиров, И.В. Сахаутдинова, А.Д. Марон*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Бакиров Булат Ахатович, тел.: +7 (917) 776-99-88, e-mail: bakirovb@gmail.com

Бакиров Булат Ахатович — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, тел.: +7 (917) 776-99-88, e-mail: bakirovb@gmail.com, orcid.org/0000-0002-3297-1608

Сахаутдинова Индира Венеровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, тел.: +7 (917) 758-55-04, e-mail: indira2172@yandex.ru

Марон Анна Дмитриевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, тел.: +7 (917) 041-84-33, e-mail: remann.90@mail.ru, orcid.org/0000-0001-9431-0808

### Резюме

**Введение.** По данным ряда исследователей, имеется прямая связь между мутациями генов системы гемостаза и рисками развития венозной тромбоэмболии и бесплодия. Нередко диагноз тромбофилия является следствием гипердиагностики, приводящей к необоснованному и даже опасному назначению лекарственных препаратов. В этой связи основной целью данной работы является анализ системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности и выявлением причин невынашивания.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 79 историй болезни женщин на разных сроках беременности, получавших терапию в отделении патологии беременности Клиники БГМУ. Оценивались анамнестические и антропометрические данные, результаты обследования на полиморфизмы генов системы гемостаза женщин и факторов риска развития тромбозов.

**Результаты и обсуждение.** При анализе индекса массы тела — норма массы тела у 39 пациентов (49,4 %) и превышение индекса массы тела у 40 (50,6 %). Полиморфизмы генов F2 и F5 практически не были выявлены. Мутации генов ITGA2 и ITGB3 представлены у исследуемых пациентов в 48,1 и 17,7 % случаев соответственно. Мутация гена PAI-1 выявлена в 84,8 % случаев. Полиморфизмы генов MTR и MTRR выявлены у 35,4 и 81,0 % пациентов соответственно. Мутации полиморфизмов генов MTHFR выявлены более чем у 40 % пациентов.

**Заключение.** Ожирение и наследственная тромбофилия являются основными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений. Прегравидарное снижение массы тела и ранняя противотромботическая терапия уменьшают риск акушерских осложнений и улучшают прогноз и исходы беременности.

**Ключевые слова:** тромбофилия, гемостаз, ожирение, фертильность, беременности осложнения, полиморфизм генетический

**Для цитирования:** Бакиров Б.А., Сахаутдинова И.В., Марон А.Д. Особенности системы гемостаза у беременных с осложненным акушерским анамнезом. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(2):125–129. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>

## Peculiarities of the Haemostatic System in Pregnant Patients with Burdened Obstetric Anamnesis

Bakirov Bulat Akhatovich —  
Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor, Head of  
the Department of Hospital  
Therapy No. 2,  
tel.: +7 (917) 776-99-88,  
e-mail: bakirovb@gmail.com,  
orcid.org/0000-0002-3297-1608

*Bulat A. Bakirov, Indira V. Sakhautdinova, Anna D. Maron*

Bashkir State Medical University, 3 Lenin st., Ufa, 450008, Russian Federation

**Contacts:** Bakirov Bulat Akhatovich, tel.: +7 (917) 776-99-88, e-mail: bakirovb@gmail.com

Sakhautdinova  
Indira Venerovna —  
Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor, Head  
of the Department of Obstetrics  
and Gynaecology No. 1,  
tel.: +7 (917) 758-55-04,  
e-mail: indira2172@yandex.ru

### Summary

**Introduction.** A number of researchers point at a direct connection between mutations of genes affecting the haemostasis system and risks of venous thromboembolism and / or infertility. Quite often, a thrombophilia diagnosis is a result of overdiagnosis, which may lead to ungrounded and even dangerous medical prescriptions. In this context, the key goal of this work was to analyse the homeostasis system in women with recurrent pregnancy loss and establishes the causes of this phenomenon.

Maron Anna Dmitrievna —  
Assistant Lecturer  
of the Department of Obstetrics  
and Gynaecology No. 1,  
tel.: +7 (917) 041-84-33,  
e-mail: remann.90@mail.ru,  
orcid.org/0000-0001-9431-0808

**Materials and methods.** Over the course of this work, we analysed 79 women in various stages of pregnancy who were receiving treatment in the Pregnancy Pathology Department of the BSMU Clinic. We analysed their medical histories, Body Mass Indexes (BMI), polymorphisms of haemostasis system genes and thrombosis risk factors.

**Results and discussion.** BMI analysis found normal body mass in 39 patients (49.4 %) and excessive body mass in 40 patients (50.6 %). F2 and F5 gene polymorphisms were almost entirely absent. ITGA2 and ITGB3 gene mutations were found in the patients analysed in 48.1 % and 17.7 % of the cases, respectively. PAI-1 gene mutations were found in 84.8 % of cases. MTR and MTRR gene polymorphisms were detected in 35.4 % and 81.0 % of the patients, respectively. MTHFR mutations were found in more than 40 % of the patients.

**Conclusion.** Obesity and hereditary thrombophilia are primary factors in venous thromboembolism. Body weight loss and antithrombotic therapy reduce risk obstetric complications, improving prognosis and pregnancy outcomes.

**Keywords:** thrombophilia, haemostasis, obesity, fertility, pregnancy complications, genetic polymorphism

**For citation:** Bakirov B.A., Sakhautdinova I.V., Maron A.D. Peculiarities of the Haemostatic System in Pregnant Patients with Burdened Obstetric Anamnesis. *Creative Surgery and Oncology*. 2018;8(2):125–129. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-2-41-45>

## Введение

В последние годы мутации системы гемостаза привлекают активное внимание врачей различных специальностей, как акушеров-гинекологов, так и врачей-гематологов в связи с риском развития акушерских и венозных тромбоэмболических осложнений.

Впервые термин «тромбофилия» был введен в 1995 году Всемирной организацией здравоохранения и Международным обществом по тромбозу и гемостазу спустя 30 лет после первого сообщения О. Egenberg (1965) о наследственном дефиците антитромбина III [1].

Отечественная гематология предложила классификацию нарушений гемостаза с указанием наследственных и приобретенных причин. Особое значение придается таким состояниям, как диабет, ожирение, иммунные тромбоаскулиты, сепсис и воздействие лекарственных препаратов [2]. Имеется достаточное количество публикаций о физиологической гиперкоагуляции, направленной на предупреждение фатального кровотечения при родах [1–3]. Тромбофилия высокого риска является одним из факторов, который учитывается при оценке риска венозной тромбоэмболии и предопределяет необходимость проведения тромбопрофилактики [1, 4].

Одной из наиболее частых причин, приводящих к необходимости тромбопрофилактики, является избыточный вес. По данным ряда авторов, у больных с метаболическим синдромом отмечается повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови, снижение фибринолитической активности крови, что определяет тромботическую готовность [5].

Большинство авторов в публикациях обращают внимание на то, что носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и/или акушерских осложнений не может быть отнесено к тромбофилии и не является показанием для первичной или вторичной медикаментозной профилактики [1, 6].

Рядом авторов показано, что наличие тромбофилии связано со значительным повышением риска развития осложнений беременности, в том числе и невынашивания беременности [3, 7].

Также нужно отметить, что процесс микротромбообразования в сосудах эндометрия может быть причиной бесплодия и ранних преембрионических потерь. Данный механизм является причиной у 30 % супружеских пар повторных неудач экстракорпорального оплодотворения ЭКО [8].

Необходимо помнить о важности коррекции уровня гемоглобина во время беременности, так как железодефицит в течение первых двух триместров (с уровнем гемоглобина у женщин ниже 95 г/л) может быть связан с увеличением риска преждевременных родов, с повышением риска рождения детей с низкой массой тела, с низким уровнем умственного, моторного и речевого развития и высоким риском развития ретинопатии [7, 9–11].

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе отделения патологии беременности Клиники БГМУ. Обследованы

79 беременных женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Критериями включения были наличие в анамнезе женщины двух и более потерь беременности и наличие информированного согласия на проведение исследования.

Оценивали анамнестические и антропометрические данные (рост, масса тела). На этапе включения всем пациентам проведено исследование гемостаза: гемостазиограмма, генетический паспорт (тромбофилия), общеклинический анализ крови.

Определяли полиморфизмы генов системы гемостаза: коагуляционных факторов I (FGB: -455\_G>A), II (F2: 20210\_G>A), V (F5: 1691\_G>A), VII (F7: 10976\_G>A), XIII (F13: -G>T), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: -675 5G/4G), тромбоцитарных интегринов (ITGA2: 807\_C>T, ITGB3: 1565\_T>C) и ферментов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR:677C/T и MTHFR:1298C/T, метионинсинтазы MTR:2756A>G, метионинсинтазыредуктазы MTRR:66A>G).

Взятие крови проводилось в утренние часы, натощак, из периферической вены в закрытые вакуумные системы с антикоагулянтом цитратом натрия (3,2 %) в соотношении 1:9. Во избежание свертывания сразу после взятия кровь тщательно перемешивали. Для проведения исследования брали цитратную плазму, бедную тромбоцитами после проведения центрифугирования в течение 15 минут при 3000 об./мин при комнатной температуре (20–25 °C). Все коагуляционные исследования проводились в течение 2 часов после взятия крови. Исследования проводились на автоматическом анализаторе клоттинговыми, хромогенными и иммунотурбидиметрическими методами.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010.

## Результаты

Медиана по возрасту женщин составила 33,1 года (21–44 года). По результатам оценки антропометрических данных на основании рекомендаций ВОЗ выявлена норма массы тела у 39 пациенток (49,4 %) и превышение индекса массы тела у 40 (50,6 %). Распределение беременных по индексу массы тела приведено в таблице 1.

Количество беременностей у обследуемых женщин составило от 3 до 10 в анамнезе, количество случаев потери беременности варьировалось от 2 до 5. Уровень гемоглобина менее 110 г/л выявлен у 36,7 % пациентов, при этом у всех обследуемых анемия обусловлена железодефицитом и подтверждена данными лабораторного исследования.

Данные анализа распространенности носительства наиболее изученных протромботических полиморфизмов, выявленных у обследуемых женщин, представлены в таблице 2.

Полиморфизмы генов F2 и F5, кодирующих коагуляционные факторы II и V соответственно, практически не

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом	Количество пациентов
20–24,99	Норма	39
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)	24
30–35	Ожирение первой степени	10
35–40	Ожирение второй степени	4
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)	2

Таблица 1. Распределение включенных пациентов по индексу массы тела  
Table 1. Distribution of included patients by BMI

Ген	Полиморфизмы	Случаи	Суммарный процент генетических полиморфизмов
F2: 20210_G>A	GA	3	3,8
	GG	76	
F5: 1691_G>A	GA	3	3,8
	GG	76	
F7: 10976_G>A	GA	14	17,7
	GG	65	
F13: G>T	GG	54	31,6
	GT	23	
	TT	2	
FGB: _455_G>A	AA	5	34,2
	GA	22	
	GG	52	
ITGA2: 807_C>T	CC	41	48,1
	CT	27	
	TT	11	
ITGB3: 1565_T>C	CC	2	17,7
	TC	12	
	TT	65	
PAI-1: 675_5G>4G	4G/4G	28	84,8
	5G/4G	39	
	5G/5G	11	
MTR: 2756A>G	AA	51	35,4
	AG	24	
	GG	4	
MTHFR: 1298A>C	AA	43	45,6
	AC	24	
	CC	12	
MTHFR: 677C>T	CC	45	43,0
	CT	31	
	TT	3	
MTRR: 66A>G	AA	15	81,0
	AG	41	
	GG	23	

Таблица 2. Распространенность носительства протромботических полиморфизмов у исследуемых пациенток  
Table 2. Prevalence of carriage of prothrombotic polymorphisms in the studied patients

были выявлены. Мутации генов ITGA2 и ITGB3, приводящие к повышенной агрегации тромбоцитов, представлены у исследуемых пациентов в 48,1 и 17,7 % случаев соответственно. Мутация гена PAI-1, приводящая к ослаблению фибринолитической активности крови, играющая важную роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, выявлена в 84,8 % случаев. Полиморфизмы генов MTR и MTRR, ответственных за гипергомоцистеинемию и увеличение риска тромбоза, выявлены у 35,4 и 81,0 % пациентов соответственно. Мутации полиморфизмов генов, кодирующих MTHFR, выявлены более чем у 40 % пациентов. Сочетание неблагоприятных вариантов генов MTRR и MTHFR, увеличивающих риск развития дефектов нервной трубки плода, выявлено у 48 пациентов. Необходимо отметить, что в группе пациентов, имеющих высокий индекс массы тела, частота полиморфизма вышеуказанных мутаций системы гемостаза была сопоставима с общей популяцией и по некоторым генам даже меньше, что подтверждает самостоятельное влияние метаболического синдрома на увеличение секреции факторов коагуляции и снижение фибринолитической активности.

### Обсуждение

Результаты исследований о связи носительства полиморфизмов наследственной тромбофилии с риском реализации в виде венозного тромбоза или осложнений беременности довольно противоречивы. Возможными причинами этого могут быть популяционная специфичность или некорректный выбор обследуемых, малый объем исследований, а также отсутствие учета неблагоприятных сочетаний аллельных вариантов разных генов [12].

Кроме того, необходимо отметить, что носительство полиморфизмов разных генов в различной степени оказывает влияние на формирование осложнений беременности. Следовательно, при оценке риска развития осложнений беременности необходимо учитывать возможные проявления всех аллелей исследуемых генов. Также необходимо учитывать, что физиологическая беременность сама является тромбофилическим состоянием, повышающим риск венозных тромбозов. При этом генетические дефекты гемостаза усугубляют физиологическую гиперкоагуляцию во время беременности и нередко активизируют процессы внутрисосудистого тромбообразования с последующим неблагоприятным исходом беременности [1–3, 11, 12]. Соответственно, при оценке тромбогенного потенциала у индивида следует руководствоваться комбинацией факторов риска, обуславливающих мультигенное происхождение тромбофилии. Со стороны специалистов должно быть пристальное внимание к женщинам с привычным невынашиванием беременности для определения истинных причин во избежание гипердиагностики, оценки коморбидного статуса беременной с тщательным собранным анамнезом и правильной интерпретацией полученных лабораторных данных [3, 6].

## Заключение

Таким образом, анализ носительства наиболее распространенных врожденных тромбофилий и полиморфизмов системы гемостаза выявил высокую значимость для привычного невынашивания беременности следующих полиморфизмов: гена ITGB3, приводящего к повышенной агрегации тромбоцитов, гена PAI-1, приводящего к ослаблению фибринолитической активности крови, генов MTR и MTRR, ответственных за гипергомоцистеинемию и увеличение риска тромбоза, а также мутации полиморфизмов генов MTHFR, ответственных за метаболизм фолиевой кислоты.

Ожирение и наследственная тромбофилия являются основными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений. Прегавивидарное снижение массы тела и ранняя противотромботическая терапия уменьшают риск акушерских осложнений и улучшают прогноз и исходы беременности.

Высокая частота железодефицитной анемии и неблагоприятные последствия для беременности и плода требуют коррекции современными препаратами в адекватной дозе.

Все вышеуказанные факты свидетельствуют о необходимости пристального анализа и оценки системы гемостаза у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.

### Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

### Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Момот А.П., Николаева М.Г. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Гепаринопрофилактика. Медицинский совет. 2017;(13):71–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-71-78
- 2 Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2017. 336 с.
- 3 Karadag C., Yoldemir T., Karadag S.D., Inan C., Dolgun Z.N., Aslanova L. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Ir J Med Sci.* 2017;186(3):707–13. DOI: 10.1007/s11845-017-1569-0
- 4 Беленков Ю.Н., Голубь А.В., Попова Л.В., Шелест Е.А., Патрушев Л.И., Кондратьева Т.Б. и др. Влияние тромбофилий и повышенного индекса массы тела на риск развития венозных тромбозов. *Клиническая медицина.* 2017;95(6):545–8. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-545-548
- 5 Хромыев А.В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(3):45–52. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.045-052
- 6 Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Донина Е.В., Макацария А.Д., Капанадзе Д.Л. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(1):60–7.
- 7 Pavord S., Hunt B.J. (eds) *The obstetric hematology manual.* NY: Cambridge University Press, 2018. 346 p. DOI: 10.1017/9781316410837
- 8 Di Nisio M., Ponzano A., Tiboni G.M., Guglielmi M.D., Rutjes A.W.S., Porreca E. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res.* 2018;167:26–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.006
- 9 Dai A.I., Demiryurek S., Aksoy S.N., Perk P., Saygili O., Güngör K. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Neurol.* 2015;53(2):146–50. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.002
- 10 Moin A., Lassi Z.S. Can routine screening and iron supplementation for iron deficiency anemia in nonsymptomatic pregnant women improve maternal and infant health outcomes?. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(3):333–4. DOI: 10.4103/2249-4863.161310
- 11 Tandu-Umba B., Mbangama A.M. Association of maternal anemia with other risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:183. DOI: 10.1186/s12884-015-0623-z
- 12 Grinevich T.N., Lyalikov S.A., Stepuro T.L. Prediction of hypercoagulable states during pregnancy by analyzing genetic status of women with recurrent miscarriage. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University.* 2016;(4):50–4 (in Russ.).

## References

- 1 Momot A.P., Nikolaeva M.G. Thrombophilias in obstetrician and gynecological practice, heparin prevention. *Meditsinskyi soviet = Medical Council.* 2017;(13):71–8 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-71-78
- 2 Sinkov S.V., Zabolotskikh I.B. Diagnosis and correction of abnormalities in hemostasis. M.: *Practicheskaya meditsina*, 2017. 336 p. (in Russ.)
- 3 Karadag C., Yoldemir T., Karadag S.D., Inan C., Dolgun Z.N., Aslanova L. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Ir J Med Sci.* 2017;186(3):707–13. DOI: 10.1007/s11845-017-1569-0
- 4 Belenkov Y., Golub A.V., Popova L., Shelest E., Patrushev L., Kondratieva T., et al. The influence of thrombophilia and obesity on the risk of venous thrombosis. *Klinicheskaia meditsina = Clinical Medicine.* 2017;95(6):545–8 (in Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-545-548
- 5 Khromylev A.V. Pathogenetic aspects of atherothrombotic risk in obesity and thrombophilia. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2015;9(3):45–52 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.045-052
- 6 Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Donina E.V., Makatsariya A.D., Kapanadze D.L. The course of pregnancy in women with metabolic syndrome in view of pathogenetic role of thrombophilia. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2014;8(1):60–7 (in Russ.).
- 7 Pavord S., Hunt B.J. (eds) *The obstetric hematology manual.* NY: Cambridge University Press, 2018. 346 p. DOI: 10.1017/9781316410837
- 8 Di Nisio M., Ponzano A., Tiboni G.M., Guglielmi M.D., Rutjes A.W.S., Porreca E. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res.* 2018;167:26–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.006
- 9 Dai A.I., Demiryurek S., Aksoy S.N., Perk P., Saygili O., Güngör K. Maternal iron deficiency anemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Neurol.* 2015;53(2):146–50. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.002
- 10 Moin A., Lassi Z.S. Can routine screening and iron supplementation for iron deficiency anemia in nonsymptomatic pregnant women improve maternal and infant health outcomes?. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(3):333–4. DOI: 10.4103/2249-4863.161310
- 11 Tandu-Umba B., Mbangama A.M. Association of maternal anemia with other risk factors in occurrence of Great obstetrical syndromes at university clinics, Kinshasa, DR Congo. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:183. DOI: 10.1186/s12884-015-0623-z
- 12 Grinevich T.N., Lyalikov S.A., Stepuro T.L. Prediction of hypercoagulable states during pregnancy by analyzing genetic status of women with recurrent miscarriage. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University.* 2016;(4):50–4 (in Russ.).