



Ведение беременности и родов у женщины с сочетанной гомозиготной мутацией Лейдена и гетерозиготной формы протромбина G20210A

М.О. Арсланбекова, Д.Х. Хизроева

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Арсланбекова Мадина Османовна, e-mail: amo05@bk.ru

Резюме

В статье описан клинический случай успешного ведения беременности и родоразрешения женщины с мультигенной тромбофилией (сочетанием гомозиготной мутации Лейдена и гетерозиготной формы протромбина G20210A) с помощью адекватной антикоагулянтной терапии и подчеркивается важность исследования на наследственные и приобретенные формы тромбофилий при акушерских осложнениях.

Ключевые слова: беременность, мутация Лейдена, мутация протромбина G20210A, генетическая тромбофилия, антикоагулянтная терапия

Статья поступила: 18.02.2020; **в доработанном виде:** 01.03.2020; **принята к печати:** 25.03.2020.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Арсланбекова М.О., Хизроева Д.Х. Ведение беременности и родов у женщины с сочетанной гомозиготной мутацией Лейдена и гетерозиготной формы протромбина G20210A. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(1):89–93. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.89-93.

Management of pregnancy and labor in female with combination of homozygous Leiden and heterozygous prothrombin G20210A mutations

Madina O. Arslanbekova, Jamilya Kh. Khizroeva

Sechenov University; bild 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Madina O. Arslanbekova, e-mail: amo05@bk.ru

Abstract

Here we describe a clinical case of successfully managed pregnancy and labor in female with multigenic thrombophilia (combination of homozygous Leiden and heterozygous prothrombin G20210A mutations) associated with high risk of thrombosis by using

proper anticoagulant therapy. It was underlined that females with obstetric complications should be examined for inherited and acquired types of thrombophilia.

Key words: pregnancy, Factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, thrombophilia, anticoagulant therapy

Received: 18.02.2020; **in the revised form:** 01.03.2020; **accepted:** 25.03.2020.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

Authors contributed equally to this article.

For citation: Arslanbekova M.O., Khizroeva J.Kh. Management of pregnancy and labor in female with combination of homozygous Leiden and heterozygous prothrombin G20210A mutations. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):89–93. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.89-93.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ При генетических формах тромбофилии риск венозных тромбозов (ВТЭ) осложняется с возрастом.
- ▶ Женщины с сочетанными или гомозиготными формами тромбофилии имеют наибольший риск ВТЭ, связанный с беременностью.
- ▶ Рекомендована профилактическая антикоагулянтная терапия у женщин во время беременности и в послеродовом периоде для профилактики рецидивов тромбозов.

Что нового дает статья?

- ▶ Наличие наследственной тромбофилии у женщин связано не только с риском тромбозов, но и акушерских осложнений.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ При акушерских осложнениях, в частности привычном выкидыше в анамнезе, важно проводить обследование на наличие генетических форм тромбофилий.
- ▶ Акушерские осложнения у женщин с генетической тромбофилией являются показанием для профилактической терапии низкомолекулярными гепаринами во время беременности и в послеродовом периоде.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ A risk of venous thromboembolic (VTE) complications in inherited types of thrombophilia is elevated.
- ▶ Women with combined or homozygous types of thrombophilia show peak VTE risk associated with pregnancy.
- ▶ Preventive anticoagulant therapy is recommended for pregnant women and in postpartum period for avoiding recurrent thrombosis.

What are the new findings?

- ▶ Hereditary thrombophilia in women is associated not only with a risk of thrombosis, but also with obstetric complications.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ In case of obstetric complications, particularly habitual miscarriage, it is important to examine any patient for inherited thrombophilia.
- ▶ Obstetric complications in women with genetic thrombophilia is an indication for preventive therapy with low-molecular-weight heparins during pregnancy and postpartum period.

Введение / Introduction

Генетические формы тромбофилий являются фактором риска венозных тромбозов. Вероятность такого осложнения повышается в 50–80 раз у носителей гомозиготной формы мутации фактора V Лейдена (FV Leiden) по сравнению с общей популяцией. У гетерозиготных носителей мутации протромбина G20210A риск венозных тромбозов (ВТЭ) осложняется с возрастом в 3–8 раз [1].

Сочетание мутации Лейдена и большинства тромбофилических состояний оказывает суммирующее действие на общий риск тромбообразования [2]. Люди с двумя дефектами имеют более высокий риск тромбоза, чем члены семьи с одним дефектом [3].

Не менее 50 % тромботических эпизодов у лиц с мутацией Лейдена провоцируется дополнительными предрасполагающими факторами, к которым относятся: беременность, гормональная контрацепция, заместительная гормонотерапия, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, путешествия, травмы,

возраст, ожирение и хирургические вмешательства. Взаимодействие мутации Лейдена с этими факторами окружающей среды значительно увеличивает риск ВТЭ [4].

Женщины с сочетанными или гомозиготными формами тромбофилии имеют наибольший риск ВТЭ, связанный с беременностью. Риск увеличивается в 20–40 раз у женщин с гомозиготной мутацией Лейдена [5–7]. Если в среднем в общей популяции ВТЭ развивается у 0,2 % беременных, то при мутации Лейдена – до 8 % случаев. До 80 % ВТЭ при беременности связано с наличием мутации Лейдена [1]. Риск ВТЭ, связанный с беременностью, увеличен у носителей гетерозиготной мутации Лейдена в 9 раз, гетерозиготной мутации в гене протромбина G20210A – в 15 раз и более чем в 100 раз при комбинации двух гетерозигот [8].

Риски тромботических осложнений у носителей мутации Лейдена общеизвестны, и эти данные не вызывают сомнений, однако во всем мире недоста-

точно исследований по реализации акушерских осложнений у женщин с наследственными тромбофилиями. Имеющиеся данные указывают на то, что фактор V Лейден связан с 2–3-кратным повышенным относительным риском привычной потери беременности и других осложнений, таких как преэклампсия, внутриутробная задержка роста плода и отслойка плаценты [9].

Мутация гена, кодирующего свертывающий фактор V (фактор V Лейден), является генетической формой тромбофилии, характеризующейся недостаточным антикоагулянтным ответом на активированный протеин С (APC). APC является естественным антикоагулянтным белком, который расщепляет пептидные связи и инактивирует факторы свертывания Va и VIIIa, в результате чего подавляется дальнейшее образование тромбина. Из-за единственной аминокислотной замены глутамина на аргинин в позиции 506 фактора V фактор Va становится устойчивым к APC и инактивируется в 10 раз медленнее, чем обычно, что приводит к увеличению выработки тромбина, результатом чего является протромботическое состояние [10–12].

При тромбофилиях создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови, вследствие чего у носителей генетических мутаций реализуются не только тромботические осложнения, но и акушерские [13].

Данная статья посвящена редкому клиническому случаю сочетанного носительства мутаций генов гемостаза высокого тромбогенного риска у женщины с реализованными акушерскими осложнениями в анамнезе и успешными родами в связи с выявленной наследственной тромбофилией и адекватной терапией на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде.

Клинический случай / Clinical case

Пациентка 1987 г. рождения, европейского происхождения с индексом массы тела 18,81 кг/м² обратилась в медицинский женский Центр (Москва) в 2016 г. для консультации с целью планирования беременности. В анамнезе были 2 самопроизвольных выкидыша в сроках 6–8 нед в 2008 г. Анатомические, гормональные и инфекционные причины невынашивания беременности исключены. Соматический анамнез не отягощен. Со слов пациентки, наследственный тромботический и акушерский анамнез также не отягощены (у бабушек инсульт после 70 лет).

В лаборатории гемостаза пациентке проведено обследование на носительство мутаций генов системы гемостаза методом полимеразной цепной мутации, выявлены гомозиготная форма мутации Лейдена

и гетерозиготная форма мутации протромбина G20210A, полиморфизмы генов системы гемостаза и фолатного цикла: гетерозиготные формы FVII, GpIa, MTR, MTHFR, гомозиготная форма PAI-1. Пациентка детально обследована на носительство приобретенных форм тромбофилий: антифосфолипидные антитела не обнаружены; антитромбин III, протеин С, протеин S, гомоцистеин в пределах нормы; ингибитор ADAMTS-13 – 0,01 Ед/мл.

При наступлении беременности с ранних сроков назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в профилактической дозе 0,4 мл подкожно ежедневно.

На 9-й неделе беременности у пациентки появились жалобы на скудные кровянистые выделения из половых путей; была назначена терапия, направленная на пролонгирование беременности препаратами прогестерона, спазмолитическая терапия, без отмены НМГ. В течение недели симптомы угрозы прерывания беременности купировались.

В сроке 14 нед доза НМГ была скорректирована и увеличена до высокой профилактической – 0,8 мл/сут [14]. В сроке 21–22 нед доза НМГ составляла 1,2 мл/сут.

В сроке 38 нед в плановом порядке проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, родился живой доношенный мальчик массой 3800 г, длиной 51 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. В послеродовом периоде терапия НМГ в дозе 0,4 мл продолжалась в течение 6 нед под контролем системы гемостаза.

Пациентка продолжила реализацию репродуктивной функции, и в 2017 г. наступила четвертая беременность, которая также сопровождалась терапией антикоагулянтами с ранних сроков. К 9–10-й неделям доза НМГ составляла 0,6 мл/сут и 0,8 мл/сут с 12–13-й недели, а с 18-й недели беременности доза составляла 0,6 мл 2 раза в день. Учитывая увеличение анти-Ха активности до 1,08 МЕ/мл, доза НМГ была снижена до 1,0 мл/сут до 38-й недели.

Беременность завершилась рождением живого доношенного мальчика массой 3840 г, длиной 51 см путем операции кесарева сечения в плановом порядке в 38 нед. Послеродовый период протекал без осложнений с получением профилактической дозы НМГ в течение 6 нед.

Таким образом, благодаря персонифицированному подходу к тромбопрофилактике в данной клинической ситуации были 2 успешные беременности, завершённые рождением здоровых детей, без тромботических осложнений.

Обсуждение / Discussion

Известно, что беременность является состоянием, которое сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации ранее бессимптомной тромбофилии не только в форме тромбозов,

но и осложнений беременности, таких как привычные потери плода, преэклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная задержка роста плода. Патогенез этих осложнений связан с развитием системной эндотелиопатии и микротромбоза, инфарктами плаценты, нарушением маточно-плацентарного кровотока [1]. Пациентка с сочетанной генетической тромбофилией, которая обратилась к нам с невынашиваниями беременности, является ярким примером этому.

Своевременное проведение анализа на наличие полиморфизмов генов системы гемостаза определяет дальнейшую тактику ведения таких пациенток. Важно отметить необходимость проведения лабораторного обследования женщин на наследственные и приобретенные формы тромбофилий не только с личным или семейным анамнезом тромбозов, но и у пациенток с реализованными акушерскими осложнениями.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.

Происхождение статьи и рецензирование

Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.

Литература:

1. Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенака, В.О. Бицадзе. М.: МВА, 2015. 920 с.
2. Mustafa S., Mannhalter C., Rintelen C. et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V Leiden. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(1):85–9. DOI: 10.1097/00001721-199801000-00011.
3. Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M. et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):809–16.
4. Lensen R.P., Bertina R.M., de Ronde H. et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb Haemost*. 2000;83(6):817–21.
5. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006;132(2):171–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
6. Gerhardt A., Scharf R.E., Zotz R.B. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost*. 2003;90(1):77–85.
7. Martinelli I., Legnani C., Bucciarelli P. et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):800–3.
8. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy

References:

1. High risk pregnancy. Eds. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze. [Beremennost' vysokogo riska. Pod red. A.D. Makacariya, F.A. Chervenaka, V.O. Bicadze]. Moskva: MIA, 2015. 920 s. (In Russ.).
2. Mustafa S., Mannhalter C., Rintelen C. et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S

and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000;342(6):374–80. DOI: 10.1056/NEJM200002103420602.

Учитывая положительное влияние НМГ на исход беременности у гомозиготных носителей фактора V Лейдена и гетерозиготного дефекта фактора V Лейдена и мутации гена протромбина G20210A у беременных, мы считаем целесообразным и эффективным применение антикоагулянтной терапии с ранних сроков гестации у таких женщин не только для профилактики рецидивирующих тромбозов, но и для профилактики отрицательных акушерских событий.

Заключение / Conclusion

Приведенный нами клинический случай демонстрирует важность знаний в области клинической гемостазиологии для акушерской практики, благодаря чему у данной пациентки проведено целенаправленное обследование и подобрана патогенетически обоснованная профилактическая терапия.

Funding

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000;342(6):374–80.

- DOI: 10.1056/NEJM200002103420602.
9. Biron-Andreani C., Bauters A., Le Cam-Duchez V. et al. Factor V Leiden homozygous genotype and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1249–53. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2243d.
10. Martinelli I., Bottasso B., Duca F. et al. Heightened thrombin generation in individuals with resistance to activated protein C. *Thromb Haemost*. 1996;75(5):703–5.
11. Zoller B., Holm J., Svensson P., Dahlback B. Elevated levels of prothrombin activation fragment 1+2 in plasma from patients with heterozygous Arg506 to Gln mutation in the factor V gene (APC-resistance) and/or inherited protein S deficiency. *Thromb Haemost*. 1996;75(2):270–4.
12. Mazoyer E., Ripoll L., Gueguen R. et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in a large French population selected for nonthrombotic history: geographical and age distribution. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(7):503–10. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832f5d7a.
13. Хизроева Д. Х., Михайлиди И. А., Стулѣва Н.С. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина*. 2013;(7):52–7.
14. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. М., 2014. 32 с. Режим доступа: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/tromboembolicheskie_oslojneniya.pdf. (Дата доступа: 17.02.2020).

combined with factor V Leiden. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9(1):85–9. DOI: 10.1097/00001721-199801000-00011.

3. Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M. et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including

- 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):809–16.
4. Lensen R.P., Bertina R.M., de Ronde H. et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb Haemost.* 2000;83(6):817–21.
 5. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171–96. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
 6. Gerhardt A., Scharf R.E., Zotz R.B. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost.* 2003;90(1):77–85.
 7. Martinelli I., Legnani C., Bucciarelli P. et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001;86(3):800–3.
 8. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000;342(6):374–80. DOI: 10.1056/NEJM200002103420602.
 9. Biron-Andreani C., Bauters A., Le Cam-Duchez V. et al. Factor V Leiden homozygous genotype and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1249–53. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2243d.
 10. Martinelli I., Bottasso B., Duca F. et al. Heightened thrombin generation in individuals with resistance to activated protein C. *Thromb Haemost.* 1996;75(5):703–5.
 11. Zoller B., Holm J., Svensson P., Dahlback B. Elevated levels of prothrombin activation fragment 1+2 in plasma from patients with heterozygous Arg506 to Gln mutation in the factor V gene (APC-resistance) and/or inherited protein S deficiency. *Thromb Haemost.* 1996;75(2):270–4.
 12. Mazoyer E., Ripoll L., Gueguen R. et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in a large French population selected for nonthrombotic history: geographical and age distribution. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(7):503–10. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832f5d7a.
 13. Khizroeva D.Kh., Mikhaylidi I.A., Stuleva N.S. Significance of protein C determination in obstetric practice. [Znachenie opredeleniya proteina S v akusherskoj praktike]. *Prakticheskaya medicina.* 2013;(7):52–7. (In Russ.).
 14. Clinical recommendations (treatment protocol). Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. [Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya). Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij v akusherstve i ginekologii]. *Moskva*, 2014. 32 s. (In Russ.). Available at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/tromboembolicheskie_oslojneniya.pdf. (Accessed: 17.02.2020).

Сведения об авторах:

Мадина Османовна Арсланбекова – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: amo05@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2515-4420>.

Джамиля Хизриевна Хизроева – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

About the authors:

Madina O. Arslanbekova – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: amo05@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2515-4420>.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.