

УДК: 618.3: 616.151.511 + 577.164.17+618.177-071.1

DOI: 10.37800/RM.1.2022.68-76

## ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ ВЫСОКОГО РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У БЕРЕМЕННЫХ С БЕСПЛОДИЕМ В АНАМНЕЗЕ

Л.Е. Туманова<sup>1</sup>, Е.В. Коломиец<sup>1</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина

### Аннотация

**Актуальность:** Сегодня актуально изучение наследственных тромбофилий и генетических нарушений фолатного цикла у беременных, которые имели бесплодие в анамнезе.

**Цель исследования** – проанализировать частоту и структуру генных полиморфизмов при врожденных тромбофилиях высокого риска и генетических нарушениях фолатного цикла у беременных с бесплодием в анамнезе.

**Методы:** Обследованы 122 беременных в возрасте от 20 до 49 лет, в том числе: женщины с эндокринным бесплодием в анамнезе (n=40, Группа 1); женщины с трубно-перитонеальным бесплодием (n=28, Группа 2); женщины, которые имели в анамнезе сочетание эндокринного и трубно-перитонеального факторов бесплодия (n=36, Группа 3); женщины, не имевшие в анамнезе бесплодия (n=18, Группа 4).

Был проведен генетический анализ методом ПЦР в режиме реального времени по собственной технологии Seegene – mTOSCE: одномоментное генотипирование 6-ти полиморфных вариантов 3-х основных генов системы гемостаза, связанных с наследственными тромбофилиями и обменом фолатов.

**Результаты:** Частота мутаций гена Factor 2 Prothrombin составила от 5% у беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе до 11,1% у беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе. Частота мутаций гена Factor 5 была самой большой у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе и относится к F5 Leiden, F5 P2 4070 и F5 5249.

Гомозиготные мутации генов фолатного цикла имели беременные с бесплодием в прошлом.

**Заключение:** Анализ полученных данных показывает, что гомозиготные показатели фолатного цикла наблюдаются только у беременных с бесплодием в анамнезе. С учётом вышеизложенных данных, представляется актуальным своевременное проведение молекулярно-генетического обследования женщин с бесплодием в анамнезе. Это поможет назначить корректирующее патогенетическое лечение и предупредить развитие опасных осложнений: невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, преэклампсии, синдрома задержки роста плода, внутриутробной гибели плода.

**Ключевые слова:** генетические тромбофилии, эндокринное и трубно-перитонеальное бесплодие в анамнезе, беременность.

**Введение:** Несомненной является роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, к которым относятся акушерские осложнения: привычное невынашивание беременности, преэклампсия, синдром задержки роста плода (СЗРП), HELLP-синдром и другие [1-6].

Проблема невынашивания беременности остается одной из главных проблем перинатальной медицины. Постоянное совершенствование методов лечения пациенток, которые длительное время имели эндокринное и трубно-перитонеальное бесплодие, ставит перед врачами вопросы дальнейшего сопровождения их беременностей [7, 8].

Большинство беременных, имевших в анамнезе эндокринное и сочетанное бесплодие, имеют избыточный вес, а наличие ожирения во время беременности ассоциировано с развитием серьезных осложнений для матери и плода. Такие осложнения наиболее характерны для женщин с абдоминальным типом ожирения (висцеральным), которое в большинстве случаев сочетается с комплексом гормональных и метаболических нарушений и является самым неблагоприятным в клинических и прогностических аспектах [9, 10]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при ожирении [11, 12]. Парадоксально, но при том, что большинство открытий в гемостазиологии связаны с акушерством, длительное время в акушерстве они игнорировались и внедрялись с большим опозданием по сравнению с другими клиническими дисциплинами [13]. При ожирении и наличии метаболических нарушений имеет место гиперкоагуляция, снижается фибринолитическая активность крови, что связано с повышением тромбогенного потенциала [14, 15].

Тромбофилия – повышенная склонность к развитию тромбов в кровеносных сосудах вследствие генетических (30-50% тромбозов) или приобретенных дефектов системы гемостаза. Тромбофилия не всегда приводит к тромбозу, но существенно повышает риск его возникновения. Это не болезнь, а патологическое состояние, которое может привести к заболеванию [16].

Большинство людей долгое время могут не знать о наличии факторов риска тромбозов до появления симптомов. Патологические симптомы могут возникать в связи с беременностью, приемом лекарств, особенностями питания, после хирургического вмешательства, травмы, физического перенапряжения и т.д. Тромбообразование, по сути, нормальный, физиологический процесс, который

препятствует чрезмерному вытеканию крови в местах повреждения сосуда. Однако, когда тромботический процесс является избыточным, он становится патологическим [16,17].

На сегодня выделяют такие виды тромбофилий:

1) врожденные (наследственные, генетически обусловленные) тромбофилии;

2) приобретенные (приобретенные, как результат оперативного вмешательства, серьезных травм, длительного приема лекарств - например, оральных контрацептивов).

Генетически детерминированная или приобретенная склонность может привести к развитию венозной тромбоэмболической болезни (ВТЭБ), а также (по мнению некоторых экспертов) артериального тромбоза. Частота врожденной тромбофилии оценивается на уровне 8% в общей популяции и в 30-50% случаев венозного тромбоза в возрасте < 50 лет.

Патогенез тромбоза почти всегда комплексный. Эпизоды тромбоза возникают вследствие сочетанного влияния наследственных и приобретенных факторов [17].

Классификация тромбофилий по степени риска:

1) легкие (низкого риска) - гетерозиготные формы мутации фактора V Лейдена и гена протромбина 20210А;

2) тяжелые (высокого риска) - гомозиготные формы вышеуказанных мутаций, комбинация гетерозиготных форм этих 2-х мутаций, дефицит антитромбина, антифосфолипидный синдром.

Для диагностики причин тромбофилии и риска развития тромбозов при патологии беременности мы применили генетическое исследование «Полиморфизм генов тромбофилии (Протромбин, Лейденская мутация, МТНFR)».

На сегодня показаниями к назначению генетического исследования в акушерстве и гинекологии являются [18]:

1. Наличие сосудистого тромбоза в анамнезе: случаи наследственной тромбоэмболии в семье, случаи тромбоза в любом возрасте при наличии семейного анамнеза, единственный тромбоз до 50 лет, повторные тромбозы, тромбозы необычной локализации (портальные, брыжеечные, мозговые вены);

2. При акушерской патологии: осложненный акушерский анамнез (привычное невынашивание, преэклампсия, антенатальная гибель плода, СЗРП, преждевременная отслойка плаценты, повторные неудачи ЭКО); женщины, планирующие беременность, имеющие тромбозы в анамнезе, родственников первой степени родства с наследственной тромбофилией и тромбоэмболическими осложнениями при выявлении повышения уровня гомоцистеина;

3. В гинекологии: планирование или применение гормональной контрацепции или гормональной заместительной терапии у женщин, имеющих тромбозы в анамнезе и/или родственников первой степени родства с наследственной тромбофилией, тромбоэмболическими осложнениями, при планировании гинекологических операций;

4. Ситуации высокого риска: массивные хирургические вмешательства, повышение уровня антифосфолипидных антител и/или гипергомоцистеинемия, профилактика тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями [19].

Чаще всего генетически обусловленная тромбофи-

лия впервые проявляет себя во время беременности. Это связано с появлением третьего круга кровообращения – плацентарного, который имеет свои специфические особенности и дает дополнительную нагрузку на организм. Именно поэтому беременность и тромбофилия является опасным сочетанием, которое требует к себе повышенного внимания женщины и врачей.

Также на сегодняшний день широко исследуется в патогенезе основных акушерских осложнений и роль мутаций метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) [5, 7]. Фермент МТНFR играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, потому что катализирует восстановление 5,10 -метилентетрагидрофолата в 5- метилентетрагидрофолат. Последний является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего значительную роль в процессе метилирования ДНК. Известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т) [20].

Принимая во внимание, что главным осложнением беременностей у женщин с бесплодием является невынашивание, мы пытались выяснить те патофизиологические механизмы, которые с ранних этапов гестационного процесса и до родов определяют особенности течения этих беременностей, с целью спрогнозировать, излечить и снизить частоту данной патологии. Основная нагрузка по формированию репродуктивных потерь приходится на первые 12 недель гестации [21].

Нас заинтересовало изучение наследственных тромбофилий и генетических нарушений фолатного цикла у беременных, имевших бесплодие в анамнезе, ведь ни один из существующих лечебных протоколов не учитывает роль сочетания самых распространенных тромбогенных форм тромбофилии, что приводит к гестационным осложнениям и перинатальным потерям.

Проведенный обзор литературы по этой проблеме показал небольшое количество научных исследований в Украине по тромбофилическим причинам осложнений беременности, родов и перинатального периода у младенцев, рожденных женщинами с бесплодием в анамнезе.

Цель исследования – проанализировать частоту и структуру генных полиморфизмов при врожденных тромбофилиях высокого риска и генетических нарушениях фолатного цикла у беременных с бесплодием в анамнезе.

#### **Материалы и методы:**

##### *Когорта исследования*

Для достижения поставленной цели было обследовано 122 женщины в возрасте от 20 до 49 лет в I-м триместре беременности, в том числе: женщины с эндокринным бесплодием в анамнезе (Группа 1, n=40); женщины с трубно-перитонеальным бесплодием (Группа 2, n=28); женщины, которые имели в анамнезе сочетание эндокринного и трубно-перитонеального факторов бесплодия (Группа 3, n=36); женщины, забеременевшие самостоятельно и не имевшие в анамнезе бесплодия (Группа 4 – контрольная, n=18.).

Средний возраст беременных с бесплодием в анамнезе составил 38,5 лет, а беременных, не имевших обременен-

ного бесплодием анамнеза – 27,3.

Критерии отбора пациенток в Группу 1 включали наличие в анамнезе следующих состояний: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпролактинемия (ГП) или их сочетание. У женщин с бесплодием эндокринного генеза в анамнезе чаще всего отмечался СПКЯ или СПКЯ в сочетании с ГП. В 75% случаев, СПКЯ сопровождался метаболическим синдромом, ожирением, инсулинорезистентностью.

Критерии отбора пациенток в Группу 2 включали наличие в анамнезе следующих состояний: внематочные беременности, сактосальпингсы, хронические рецидивирующие сальпингофориты, хронические метриты.

В Группе 3 пациентки имели в анамнезе перед наступившей беременностью сочетание гормонального (СПКЯ и ГП) и трубно-перитонеального факторов бесплодия.

В каждую из первых трех групп включались пациентки, забеременевшие как после оперативного и консервативного лечения бесплодия, так и после ВРТ (ЭКО).

У всех пациенток было получено согласие на проведение генетических исследований.

Объектом исследования явились мутации в генах Factor 2 Prothrombin, Factor 5 Лейден, MTHFR 677 и MTHFR 1298.

#### Методы исследования

Было проведено одномоментное генотипирование 6-ти полиморфных вариантов 3-х основных генов системы гемостаза, связанных с наследственными тромбофилиями и обменом фолатов. Генетический анализ проводили высокочувствительным методом ПЦР в режиме реального времени по собственной технологии Seegene - mTOCE Technology на амплификаторе CFX- 96 № 785 BR18596 «BIO-RAD» (США).

Активность фактора/фермента менялась в результате нуклеотидных замен в кодирующем его гене:

1. По отношению к факторам свёртывания системы гемостаза различали высокую и среднюю степень риска тромбозов: аллель «нейтральный» - нормальная активность фактора, «гетерозигота по мутантному аллелю» характеризовалась изменением активности фактора и средней степенью риска тромбозов, «гомозигота по мутантному аллелю» - значительным изменением функциональной активности фактора и высокой степенью риска тромбозов.

2. Относительно ферментов фолатного цикла: аллель «нейтральный» – нормальная активность фермента, «гетерозигота по мутантному аллелю» – пониженная активность фермента, «гомозигота по мутантному аллелю» – значительно пониженная активность фермента. Пониженная активность фермента приводила к нарушению метаболического пути преобразования гомоцистеина, увеличению его содержания в плазме крови (гипергомоцистеинемии) и вероятности развития патологических состояний.

Достоверность для относительных величин оценивали по методу углового преобразования Фишера.

**Результаты:** Беременность была получена у пациенток с бесплодием как после консервативных и оперативных методов лечения, так и после применения программ ВРТ(ЭКО). Женщины, забеременевшие после консерва-

тивного и оперативного лечения бесплодия составили: в Группе 1 – 40%, в Группе 2- 25%, в Группе 3 – 10%. Беременность наступила после применения ВРТ(ЭКО) по группам: в Группе 1 – у 60%, в Группе 2 – 75%, в Группе 3 – у 90%.

Наиболее высокая частота угрожающих ранних и поздних выкидышей и преждевременных родов отмечалась в Группе 1 и 3: в I триместре этот показатель достигал 89%. Так, у 5% женщин в Группе 1, у 4% – в Группе 2 и у 6% – в Группе 3 беременность закончилась ранними самопроизвольными выкидышами, тогда как в контрольной Группе 4 этот показатель составил 1%. Поздние выкидыши были у 5% женщин в Группе 1 и 3, у 3% – в Группе 2 и у 1% – в Группе 3. Наиболее частой причиной поздних выкидышей было развитие истмико-цервикальной недостаточности – до 30% у пациенток Групп 1 и 3, имевших гиперандрогению.

Несмотря на массивную поддерживающую терапию в первых трёх группах, направленную на сохранение беременности, отмечена тенденция к увеличению доли осложнений, связанных с угрозой прерывания беременности, у беременных после ВРТ по сравнению с самостоятельными беременностями.

Каждая четвертая беременность в Группе 1 и каждая третья – в Группе 3 закончилась преждевременными родами независимо от метода оплодотворения, из них 90% составили поздние преждевременные роды и только 10% – ранние.

Акушерские гипертензивные расстройства чаще всего встречались у беременных Групп 1 и 3 и составили от 20% до 35%. Значительно меньше этих осложнений было в Группе 2 – до 10%. Обращает на себя внимание и тяжесть течения этих состояний. Так, тяжелая преэклампсия отмечалась у 10% женщин в Группе 1 и 15% в Группе 3, преэклампсия средней степени тяжести – у 20% женщин в Группе 1 и 25% в Группе 3.

Плацентарная недостаточность часто выявлялась у беременных всех групп, имевших бесплодие в анамнезе. Так, в Группе 1 и 3 она составила 25% и 30%, соответственно, а в Группе 2 – 15%, в то время, как в Группе 4 плацентарная недостаточность встречалась только у 5% беременных.

СЗРП также чаще встречался у беременных, имевших в прошлом бесплодие. Так, СЗРП зарегистрирован у 10% женщин в Группе 1, у 8% - в Группе 3, у 12%, в Группе 2 и только у 2% в Группе 4.

Следует отметить, что показатели перинатальной заболеваемости составили 30,2%, 27,5% и 40,5% в Группе 1, 2 и 3, соответственно, и были статистически достоверно ( $p > 0,05$ ) выше по сравнению с контрольной Группой (11,0%). В структуре заболеваемости в Группе 1-3 ведущими были: недоношенность (24,8%, 27,5%, 30,1%), неонатальная желтуха (26,1%, 24,3%, 29,3%), неонатальная энцефалопатия (9,3%, 10,2%, 12,2%), синдром дыхательных расстройств, преимущественно I типа (10,7%, 12,2%, 14,6%), внутрижелудочковые кровоизлияния (3,5%, 3,5%, 4,8%) и ретинопатия недоношенных (1,5%, 1,8%, 2,4%). В контрольной Группе частота недоношенных новорожденных составила 8,0%, среди которых у 9,3% отмечалась неонатальная желтуха.

Патологические изменения в коагулограмме в динамике беременности у женщин трёх основных групп чаще обнаруживались в III триместре. Так, высокий уровень фибриногена (6-8 г/л) отмечался в III триместре у всех беременных Групп 1-3 независимо от формы бесплодия (до 66,7%), в Группе 4 этот показатель был повышен только у 20% женщин.

Антифосфолипидный синдром встречался у беременных Групп 1 и 3 в 3-4%, в Группе 2 – у 2%. В Группе 4 ни у кого не был обнаружен антифосфолипидный синдром.

В таблице 1 представлены результаты исследования

мутаций в гене Factor 2 Prothrombin у беременных с различными видами бесплодия в анамнезе по группам. Так, в Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена встречались у 5% пациенток. В Группе 3 гомозиготы мутантного гена встречались у 11,1%. В Группе 2 и 4, 100% женщин имели нейтральный аллель.

Таким образом, мутантный Factor 2 Prothrombin обнаруживался только у женщин с эндокринным и сочетанным бесплодием, и его частота достигала 10%.

Таблица 1 – Показатели мутаций Factor 2 Prothrombin 20210 у беременных с бесплодием в анамнезе по группам, абс. (%)

Показатель		Группа обследованных женщин			
		Группа 1, n=40	Группа 2, n=28	Группа 3, n=36	Группа 4, n=18
Factor 2 Prothrombin 20210 G>A	G/G нейтральный аллель	36 (90%)	28 (100%)	32 (88,9%)*	18 (100%)
	G/A гетерозигота	2 (5%)	-	-	-
	A/A гомозигота	2 (5%)	-	4 (11,1%)	-

Примечание: \*Разница достоверна относительно показателей контрольной группы,  $p < 0,05$

Результаты выявления мутаций Factor 5 у беременных с бесплодием в анамнезе по группам представлены на рисунке 1. Так, в Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена с Лейденской мутацией встречались у 5% и 10% пациенток, в Группе 2 – одинаково по 14,3%. В Группе 3 гетерозиготы мутантного гена встречались в 11,1%. В 4 группе у 100% женщин был нейтральный аллель по Лейденской мутации.

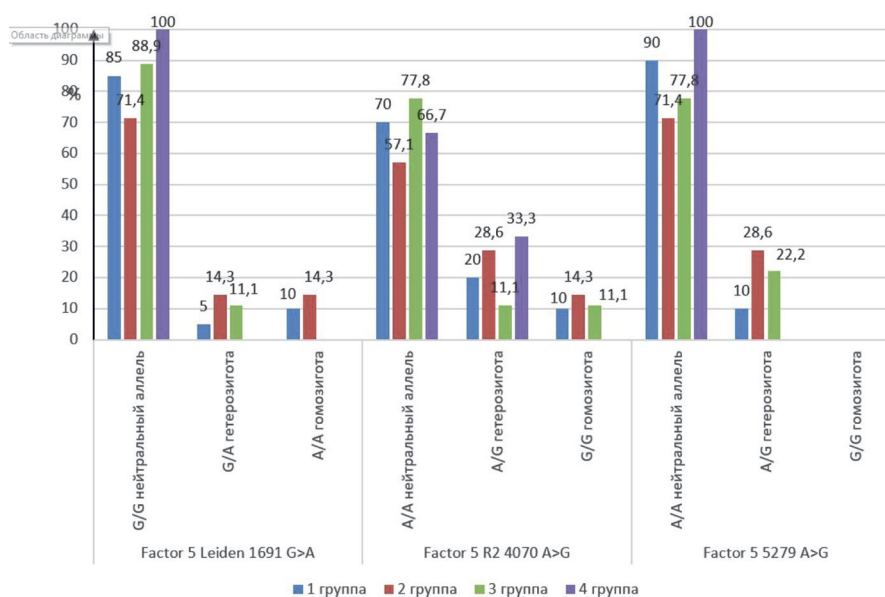


Рисунок 1 – Показатели мутаций Factor 5 у беременных с бесплодием в анамнезе по группам

В Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена Factor 5 R2 4070 встречались соответственно у 20% и 10% пациенток, в Группе 2 - у 28,6% и у 14, 3%. В Группе 3 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена встречались одинаково часто – у 11,1% женщин. В 4 группе гетерозиготы мутантного гена R2 4070 были у 33,3% женщин.

В Группе 1 гетерозиготы мутантного гена Factor 5 5279 встречались у 10% пациенток, в Группе 2 – у 28,6%. В Группе 3 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена Factor 5 5279 встречались одинаково часто – у 22,2% женщин. Все женщины в Группе 4 имели нейтральный аллель.

Таким образом, частота наличия мутаций гена Factor 5 (гетерозиготы и гомозиготы) была самой большой у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе, это относится к F5 Leiden, F5 P2 4070 и F5 5249.

Также мы исследовали MTHFR у беременных с бесплодием в анамнезе по группам (рисунок 2). Так, в Группе 1 гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена MTHFR 677 встречались у 50% и 10% пациенток, в Группе 2 гетерозиготы были у 28,6%. В Группе 3 гетерозиготы мутантного гена MTHFR 677 встречались в 66,7%. В Группе 4 гетерозиготы мутантного гена встречались у 27,7% женщин, гомозиготы не встречались.

Так, гетерозиготы и гомозиготы по мутантному гену MTHFR 1298 встречались в Группе 1 у 50% и 15% пациенток, соответственно; в Группе 2 были одинаковые показатели – по 28,6%. В Группе 3 гетерозиготы и гомозиготы по мутантному гену MTHFR 1298 встречались у 22,2% и 11,1% женщин, соответственно. В Группе 4 встречались только гетерозиготы мутантного гена (33,3% женщин).

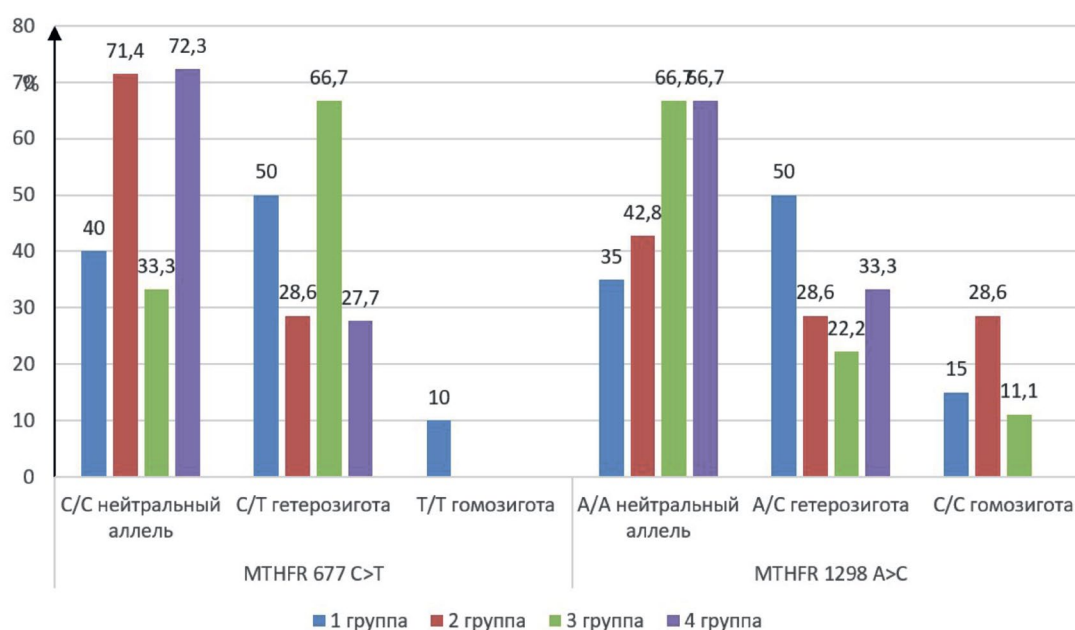


Рисунок 2 – Показатели мутаций MTHFR у беременных с бесплодием в анамнезе по группам

**Обсуждение:**

1. Обнаружены отклонения в носительстве генов тромбофилии во всех группах беременных с бесплодием в анамнезе. Так, в группе беременных с эндокринным бесплодием в анамнезе гетерозиготы и гомозиготы мутантного гена Factor 2 Prothrombin встречались одинаково у 5% пациенток. В группе беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе гомозиготы по этому же мутантному гену встречались в 11,1% случаев.
2. Частота патологических мутаций Factor 5 (гетерозиготы и гомозиготы) была самой большой у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе и относится к F5 Leiden, F5 P2 4070 и F5 5249.
3. Патологические мутации (гетерозиготы) генов фолатного цикла встречались довольно часто у беременных всех групп, однако гомозиготные аллели этих генов наблюдались только у беременных, с бесплодием в анамнезе.

Прогноз тромбофилии зависит от её типа, наличия и тяжести предыдущих случаев тромбоза, а также присутствующей коморбидности. Специфическое лечение тромбофилии отсутствует и тактику её лечения подбирают индивидуально. Консервативные методики предусматривают комплексный подход и включают в себя:

- диету, исключающую употребление жирных и жареных блюд, а также продуктов с высоким содержанием холестерина;
- ношение во время беременности эластичного трикотажа (бинтование, компрессионные чулки)
- приём фармакологических средств (деагрегантов, антикоагулянтов и вазодилататоров).

Исследование на материнскую тромбофилию следует проводить на предгравидарном этапе с целью назначения своевременного патогенетически обоснованного лечения с акцентом на терапию в фертильном цикле, что даст возможность улучшить перинатальные исходы у этих женщин.

Все вагітні жінки з діагностованою тромбофілією підлягають регулярному акушерському моніторингу; особливо це стосується пацієнток після 35 років, після ВРТ, з звичайним невиношуванням.

**Висновок:** Отримані дані свідчать, що патологічні мутації Factor 2 Prothrombin зустрічаються не часто і виявляються у вагітних, які мали ендокринне безпліддя в анамнезі. Патологічні мутації Factor 5 проявляються частіше і притаманні вагітним, які мали трубно-перитонеальне і поєднане безпліддя в анамнезі. Частіше за все у вагітних різних груп зустрічаються патологічні мутації генів фолатного циклу.

Аналіз отриманих даних показує, що гомозиготні показники фолатного циклу спостерігаються тільки у вагітних з безпліддям в анамнезі. Приймаючи до уваги вищевикладені дані, представляється актуальним своєчасне проведення молекулярно-генетичного обстеження жінок з безпліддям в анамнезі. Це допоможе призначити коректуюче патогенетичне лікування і попередити розвиток небезпечних ускладнень: невиношування вагітності, плацентарної недостатності, СЗРП, внутрішньоматочної смерті плода.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алегина Е.В., Тетруашвілі Н.К., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Генний поліморфізм як фактор, передиспонує до звичайних втрат вагітності // Акушерство і гінекологія. – 2014. – №4. – С. 25-31 [Alegina, E.V., Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A., Trofimov D.Yu., Donnikov A.E. Gennyiy polimorfizm kak faktor, predispolagayushchiy k privyichnyim poteryam beremennosti // Akusherstvo i ginekologiya – 2014. – №4. – S. 25–31 (in Russ.)] <https://aig-journal.ru/articles/Gennyi-polimorfizm-kak-faktor-predispolagaushii-k-privyichnym-poteryam-beremennosti.html>;
2. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С. 3-9 [Aylamazyan, E.K. Zaynulina M.S. Nasledstvennaya trombofiliya: differentsialnyiy podhod k otsenke riska akusherskikh oslozhneniy // Akusherstvo i ginekologiya . – 2010. – №3. – S.3–9 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15175701>;
3. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю. Генетические факторы развития тромбофилии у беременных // Вестник РУДН. Серия «Медицина», 2012. – Т.1, №1. – С. 119–120 [Bondar T.P., Muratova A.Yu. Geneticheskie faktoryi razvitiya trombofilii u beremennyih // Vestnik RUDN. Seriya «Meditsina» 2012. – T.1, №1. – S. 119–120 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-razvitiya-trombofilii-u-beremennyih/viewer>;
4. Газиева, И.А., Чистякова Г.Н., Ковалев В.В. Полиморфизмы генів фолатного обміну і показники функціонального стану ендотелію в ранні терміни вагітності: фактори ризику розвитку гестаційних ускладнень // Акушерство і гінекологія. – 2013. – №1. – С. 57–62. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Kovalev V.V. Polimorfizmyi genov folatnogo obmena i pokazateli funktsionalnogo sostoyaniya endoteliiya v rannye sroki beremennosti: faktoryi riska razvitiya gestatsionnyih oslozhneniy // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – №1. – S. 57–62]. <https://aig-journal.ru/articles/Polimorfizmy-genov-folatnogo-obmena-i-pokazateli-funktsionalnogo-sostoyaniya-endoteliiya-v-rannye-sroki-beremennosti-factory-riska-razvitiya-gestatsionny.html>;
5. Дедов, И.И. Морбидное ожирение / Под ред. И.И. Дедова. – М.: МИА, 2014. – 608 с. [Dedov, I.I. Morbidnoe ozhirenie. Pod red. I.I. Dedova. – M.: MIA (2014): 608 p. (in Russ.)].
6. Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Доница Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т. 7, №4. – С. 35–43 [Pshenichnikova T.B., Perederyaeva E.B., Donina E.V., Gadaeva Z.K. Mesto trombofilii v strukture sindroma poteri ploda u zhenshin s metabolicheskim sindromom. // Akusherstvo, ginekologiya i reproduktologiya. – 2013. – T. 7, №4. – S. 35–43 (in Russ.)]. [http://www.gyn.su/files/Obstetrics,%20Gynecology%20and%20Reproduction\\_AGR04\\_2013\\_Pshenichnikova.pdf](http://www.gyn.su/files/Obstetrics,%20Gynecology%20and%20Reproduction_AGR04_2013_Pshenichnikova.pdf);
7. Долгушина В.Ф., Верейна Н.К. Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 27–31. [Dolgushina V.F., Vereina N.K. Geneticheskie i priobretennyye faktoryi trombozov u zhenshin s akusherskoy patologiyey v anamneze // Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – №3. – S. 27–31 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Geneticheskie-i-priobretennyye-factory-riska-trombozov-u-zhenshin-s-akusherskoi-patologii-v-anamneze.html>;
8. Дука Ю.М. Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок з невиношуванням вагітності залежно від маси тіла. // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – №4(42). – С.68-74. [Duka Yu.M. Materynska trombofiliia yak predyktor vynyknennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrat u zhynok z nevinoshuvanniam vahitnosti zalezchno vid masy tila // Reproduktyvna endokrynolohiia – 2018. – №4(42). – S.68-74 (in Ukr.)]. <http://reproduct-endo.com/article/view/144276/142175>;
9. Жабченко І.А., Сюдмак О.Р. Проблеми відкладеного дітонародження: особливості фертильності в жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції. //Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 5(49). – С.43-49. [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R. Problemy vidkladenoho ditonarodzhennia: osoblyvosti fertylnosti v zhynok starshoho reproduktivnoho viku ta metody yikh korektsii // Reproduktyvna endokrynolohiia. – 2019. – № 5(49). – S.43-49 (in Ukr.)]. <http://reproduct-endo.com/article/view/186180/185564>;
10. Жабченко І.А., Сюдмак О.Р. Проблеми відкладеного дітонародження: порушення фертильності у жінок старшого репродуктивного віку та методи їх корекції // Здоров'я України. Тематичний номер. Акушерство. Гінекологія, Репродуктологія. – 2019. – №3 (35). – С.12-14. [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R. Problemy vidkladenoho ditonarodzhennia: porushennia fertylnosti u zhynok starshoho reproduktivnoho viku ta metody yikh korektsii // Zdorove Ukrainy. Tematychnyi nomer. Akusherstvo. Hinekologhiia, Reproduktohiia. – 2019. – №3 (35). – S.12-14 (in Ukr.)]. <https://health-ua.com/article/45002-problemy-vdkladenogo-dtonarodzhennya--porushennya-fertilnost-uzhnok-starsho>;

11. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Коваленко Т.Н., Буткова О.И. Сравнительная характеристика особенностей течения беременности и родов у женщин с бесплодием и ожирением за последние 10 лет // Репродуктивная медицина. – 2019. – №2 (39). – С. 15-20. [Zhabchenko I.A., Syudmak O.R., Kovalenko T.N., Butkova O.I. Sravnitel'naya harakteristika osobennostey techeniya beremennosti i rodov u zhenschin s besplodiem i ozhireniem za poslednie 10 let // Reproductivnaya meditsina. – 2019. – №2 (39). – S.15-20 (in Ukr.)] <https://repromed.kz/%d1%80%d0%b5%d0%b9%d1%80%d0%be%d0%b4%d1%83%d0%ba%d1%82%d0%b8%d0%b2%d0%bd%d0%b0%d1%8f-%d0%bc%d0%b5%d0%b4%d0%b8%d1%86%d0%b8%d0%bd%d0%b0-2019-239/>;
12. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Бондаренко О.М., Коваленко Т.М., Ліщенко І.С. Пізній репродуктивний вік та ожиріння як підґрунтя для акушерських та перинатальних ускладнень (огляд літератури та результати власних досліджень) // Здоровье женщины. – 2020. – №5-6(151-152). – С. 93-98. [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R., Bondarenko O.M., Kovalenko T.M., Lishchenko I.S. Piznii reproductyvnyi vik ta ozhyrinnia yak pidhruntia dlia akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen (ohliad literatury ta rezultaty vlasnykh doslidzhen).” Zdorove zhenshchiny. – 2020. – №5-6 (151-152). – S. 93-98 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2020.151-152.93>;
13. Жабченко И.А. Невынашивание: бег на месте // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2020. – №3(10) – С.296-311. [Zhabchenko I.A. Nevyinashivanie: beg na meste // Reproductivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa. – 2020. – №3(10). – S. 296-311 (in Russ.)]. [http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond\\_publications/reproductivnoe\\_zdorove\\_VE/reproductivnoe\\_zdorove\\_V-E-2020\\_3.pdf](http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/reproductivnoe_zdorove_VE/reproductivnoe_zdorove_V-E-2020_3.pdf)
14. Жабченко И.А., Занько С.Н., Журавлев А.Ю. Бег на месте // Status Praesens. – 2020. – №4 (69). – С.28-34. [Zhabchenko I.A., Zanko S.N., Zhuravlev A.Yu. Beg na meste // Status Praesens. – 2020. – №4(69). – S.28-34 (in Russ.)]. <https://praesens.ru/files/2020/magazine/SP69.pdf>;
15. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Ліщенко І.С., Бондаренко О.М.. Особливості мікронутрієнтного обміну у вагітних з ожирінням (огляд літератури) // Запорозький медичний журнал. – 2021. – Т. 23, № 3 (126). – С.446-453 [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R., Lishchenko I.S., Bondarenko O.M.. Osoblyvosti mikronutriientnoho obminu u vahitnykh z ozhyrinniam (ohliad literatury) // Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. – 2021. – T. 23, № 3 (126). – S. 446-453 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.203959>;
16. Жабченко И.А., Сюдмак О.Р., Ліщенко І.С., Бондаренко О.М., Коваленко Т.М., Геревич Н.В. Вагітність у жінок старшого репродуктивного віку: стан проблеми, особливості перебігу, перинатальні наслідки // Журнал НАМН України. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 1-7 [Zhabchenko I.A., Siudmak O.R., Lishchenko I.S., Bondarenko O.M., Kovalenko T.M., Herevych N.V. Vahitnist u zhinok starshoho reproductyvnoho viku: stan problemy, osoblyvosti perebihu, perynatalni naslidky // Zhurnal NAMN Ukrainy. – 2021. – T. 27, № 3. – S.1-7 (in Ukr.)]. <http://journal.amnu.gov.ua/archive-ua/2021-27-3>;
17. Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Алгоритм клинко-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 101–106. [Kiryuschenkov P.A., Shmakov R.G., Andamova E.V., Tambovtseva M.A. Algoritm kliniko-gemostaziologicheskogo obsledovaniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – №1. – S.101–6 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Algoritm-kliniko-gemostaziologicheskogo-obsledovaniya-v-akushersko-ginekologicheskoi-praktike.html>;
18. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромбофилической готовности / А.П. Момот. – Барнаул: Изд-во Алтайск. гос. ун-та, 2011. – 138 с. [Momot, A.P. Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya trombofilicheskoy gotovnosti. Barnaul: Izd-vo Altaysk. gos. un-ta, 2011. – 138 p. (in Russ.)]. <https://medius.kz/assets/files/2/14.pdf>;
19. 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 [Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyivkina L.P. Evolyutsiya predstavleniy o trombofilii i ee roli v problemah reprodukcii cheloveka // Akusherstvo i ginekologiya – 2013. – №2. – S. 4-9 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Evoluciya-predstavlenii-o-trombofilii-i-ee-roliv-problemah-reprodukcii-cheloveka.html>;
20. Трифонова Е.А, Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Габитова Н.А., Степанов В.А. Гомоцистеин, полиморфизм гена МТНFR и осложнения беременности. Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С.8–15 [Trifonova E.A, Gabidulina T.V., Agarkova T.A., Gabitova N.A., Stepanov V.A. Gomotsistein, polimorfizm gena MTHFR i oslozhneniya beremennosti // Akusherstvo i ginekologiya – 2011. – №2. – S.8–15 (in Russ.)]. <https://aig-journal.ru/articles/Gomocistein-polimorfizmy-gena-MTHFR-i-oslozhneniya-beremennosti.html>;
21. Шихбабаева Д.И., Полушкина Л.Б., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Капустин С.И., Замотина Т.Б., Фоминых М.С., Удальева В.Ю., Зотова И.И., Шмелева В.М., Смирнова О.А., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Четчин А.В., Абдулкадыров К.М. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией // Клин. онкогематол. Фундамент. иссл-я и клин. практ. – 2017. – Т. 10, №1. – С. 85-92 [Shixbabaeva D.I., Polushkina L.B., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Kapustin S.I., Zamotina T.B., Fominykh M.S., Udalyeva V.Yu., Zotova I.I., Shmeleva V.M., Smirnova O.A., Voloshin S.V., Bessmel'cev S.S., Chechetkin A.V., Abdulkadyrov K.M. Geneticheskie markery nasledstvennoj trombofilii i risk tromboticheskix oslozhnenij u bol'nyx s istinnoj policitemiej // Klin. onkogematol. Fundament. issl-ya i klin. prakt. – 2017. – T. 10, №1. – S. 85-92 (in Russ.)]. <https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2017/01/11.pdf>.

## АНАМНЕЗИНДЕ БЕДЕУЛІГІ БАР ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ҚАУПІ ЖОҒАРЫ ТУА БІТКЕН ТРОМБОФИЛИЯЛАР ЖӘНЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ФОЛАТТЫҚ ЦИКЛ БҰЗЫЛЫСТАРЫ

Л.Е. Туманова<sup>1</sup>, Е.В. Коломиец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Украина ҰМҒА акад. Е.М. Лукьянова атындағы педиатрия, акушерлік және гинекология институты» ММ, Киев, Украина

### Андатпа

**Өзектілігі:** Бүгінгі таңда анамнезінде бедеулігі болған жүкті әйелдердегі тұқым қуалайтын тромбофилияларды және генетикалық фолаттық цикл бұзылыстарын зерттеу өзекті болып табылады.

**Зерттеу мақсаты** – анамнезінде бедеулігі бар жүкті әйелдердегі қауіп жоғары туа біткен тромбофилиялар мен генетикалық фолаттық цикл бұзылыстары кезіндегі гендік полиморфизмдердің жиілігі мен құрылымын талдау.

**Әдістер:** Жас шамасы 20 жастан 49 жасқа дейінгі 122 жүкті әйел тексерілді, солардың ішінде: анамнезінде эндокриндік бедеулігі бар әйелдер (n=40, 1-топ); түтіктік-ішперделік бедеулігі бар әйелдер (n=28, 2-топ); анамнезінде эндокриндік және түтіктік-ішперделік бедеулік факторларының тіркесімі болған әйелдер (n=36, 3-топ); анамнезінде бедеулік болмаған әйелдер (n=18, 4-топ). Seegene – mTOCE меншікті технологиясы – гемостаз жүйесінің тұқым қуалайтын тромбофилиялармен және фолаттардың алмасуымен байланысты негізгі 3 геннің 6 полиморфтық нұсқасын бір мезеттік генотиптеу технологиясы бойынша ПТР әдісімен нақты уақыт режимінде генетикалық талдау жүргізілді.

**Нәтижелер:** Factor 2 Prothrombin генінің мутациялар жиілігі – анамнезінде эндокриндік бедеулігі бар жүкті әйелдерде 5%-дан бастап, анамнезінде қосарлас бедеулігі бар жүкті әйелдерде 11,1%-ға дейін құрады. Анамнезінде түтіктік-ішперделік бедеулігі бар әйелдерде Factor 5 жиілігі ең үлкен болды және ол F5 Leiden, F5 P2 4070 және F5 5249 жатады. Фолаттық цикл гендерінің гомозиготалық мутацияларына өткен уақытта бедеулігі болған жүкті әйелдер ие болды.

**Қорытынды:** Алынған деректердің талдауы фолаттық циклдің гомозиготалық көрсеткіштері анамнезінде бедеулігі бар жүкті әйелдерде ғана байқалатынын көрсетті. Жоғарыда баяндалған деректерді ескере отырып, анамнезінде бедеулігі бар әйелдердің молекулалық-генетикалық тексерісін уақытылы жүргізу өзекті мәселе болып көрінеді. Бұл түзетуші патогенездік емді тағайындап, жүктіліктің соңына дейін жетпеу, фето-ұрықжолдастық дисфункция, ұрықтың құрсақішілік дамуының кідіруі, ұрықтың құрсақішілік өлімге ұшырауы сияқты қауіпті асқынулардың дамуын болдырмауға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** генетикалық тромбофилиялар, анамнездегі эндокриндік және түтіктік-ішперделік бедеулік, жүктілік.



## HIGH-RISK CONGENITAL THROMBOPHILIA AND GENETIC FOLATE CYCLE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN WITH A HISTORY OF INFERTILITY

L.E. Tumanova<sup>1</sup>, E.V. Kolomiets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GU «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology named after Acad. E.M. Lukyanova NAMS of Ukraine,» Kiev, Ukraine

### Abstract

**Relevance:** Today, the study of hereditary thrombophilia and genetic disorders of the folate cycle in pregnant women with a history of infertility is relevant.

The study aimed to analyze the frequency and structure of gene polymorphisms in high-risk congenital thrombophilia and genetic disorders of the folate cycle in pregnant women with a history of infertility.

**Methods:** We examined 122 pregnant women aged 20 to 49. They were divided into four groups: Group (n=40) included women with a history of endocrine infertility; Group 2 (n=28) – pregnant women with tube-peritoneal infertility; Group 3 (n=36) included pregnant women with a combination of endocrine and tube-peritoneal infertility factors; Group 4 (n=18) – women without a history of infertility.

Genetic analysis was carried out by real-time PCR using own Seegene – mTOCE technology for simultaneous genotyping of 6 polymorphic variants of 3 major hemostasis system genes associated with hereditary thrombophilia and folate exchange.

**Results:** Factor 2 Prothrombin mutations in pregnant women occurred in 5% (in patients with previous endocrine infertility) to 11.1% of cases (in patients with combined infertility in the anamnesis). Factor 5 mutation was most common in women with a history of tube-peritoneal infertility and referred to as F5 Leiden, F5 P2 4070, and F5 5249. Homozygous mutations of folate cycle genes had pregnant women with infertility in the past.

**Conclusion:** Analysis of the data obtained shows that homozygous folate cycle indicators are observed only in pregnant women with a history of infertility. The above data necessitates a timely molecular genetic examination of women with a history of infertility to prescribe corrective pathogenetic treatment and prevent the development of dangerous complications: miscarriage, fetoplacental dysfunction, a delay in intrauterine growth, or intrauterine fetal death.

**Keywords:** genetic thrombophilia, history of endocrine and tube-peritoneal infertility, pregnancy.

### Данные авторов

**Л.Е. Туманова** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>, e-mail: laritu@ukr.net

**Е.В. Коломиец** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>, e-mail: doct\_helen@ukr.net

**Адрес для корреспонденции:** Коломиец Е.В., 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, д. 8

### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Коломиец Е.В.**

научный дизайн – **Туманова Л.Е.**

исполнение заявленного научного исследования – **Коломиец Е.В.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Коломиец Е.В.**

создание научной статьи – **Коломиец Е.В.**

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.