

УДК: 618.3-06

DOI: 10.37800/RM.2.2023.60-67

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ТРОМБОФИЛИИ:

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ш.А. Турсынбаева<sup>1</sup>, В.И. Медведь<sup>2</sup>, В.Н. Локишин<sup>3</sup>, И.И. Тянь<sup>4</sup>, Л.Г. Баймурзаева<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>ТОО «Казахстанский Медицинский Университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Казахстан;

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина;

<sup>3</sup>МКЦР «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup>ТОО «Институт Репродуктивной Медицины», Алматы, Республика Казахстан

#### Аннотация

**Актуальность:** Распространенность привычного невынашивания беременности составляет от 1 до 5%, а поскольку этиология этой патологии до конца неизвестна, методы диагностики и лечения, связанные с ведением этих пациенток, ограничены. Внимание исследователей сосредоточено на комплексном подходе к изучению генетических, эндокринных и иммунологических причин нарушений гемостаза и лечению этих нарушений, в частности, тромбофилии, так как установлена ассоциация этого состояния с неблагоприятным исходом беременности.

**Цель исследования** – изучение распространенности тромбофилии у женщин с привычным невынашиванием беременности и оценить эффект антикоагулянтной терапии на примере анализа литературы.

**Материалы и методы:** Стратегия поиска публикаций включала поиск литературных источников по теме исследования, индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus. Для составления обзора изучали публикации за последние 10 лет, с 2013 по 2023 годы, оригинальный язык – английский и русский. Всего было проанализировано 60 публикаций, из них цели исследования соответствовали 34 статьи.

**Результаты:** Изучение литературных данных подтвердило наличие взаимосвязи между наследственной тромбофилией и акушерскими осложнениями. Однако проведено недостаточное количество исследований по выявлению маркеров тромбофилии у пациенток с репродуктивной недостаточностью. Рассмотрены особенности ведения беременных с генетически обусловленными тромбофилиями. Представлены данные клинических исследований проведения антикоагулянтной терапии у женщин с репродуктивной недостаточностью и наследственной тромбофилией.

**Заключение:** Некоторые маркеры могут быть использованы для оценки склонности к тромбофилии у женщин с репродуктивной недостаточностью. Несмотря на то, что этот вопрос остается дискуссионным, результаты исследования подтверждают, что данный контингент пациенток – женщины с репродуктивной недостаточностью – должен быть оценен на предмет возможности применения антикоагулянтов с целью улучшения исходов беременности.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности (ПНБ), тромбофилия, гепарин, осложнения беременности, низкомолекулярные гепарины, антикоагулянтная терапия.

**Введение:** Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – настоящее разочарование для супружеских пар. К сожалению, в половине случаев причины ПНБ остаются невыясненными [1, 2]. В настоящее время Комитет по практике Американского общества репродуктивной медицины предлагает считать два или более выкидышей в качестве критерия диагностики этой патологии [3], но Европейское общество репродукции человека и эмбриологии предлагает более жесткий критерий ПНБ – три или более выкидышей в анамнезе [3, 4].

По современным данным, распространенность ПНБ составляет от 1 до 5%, при этом у 2 % беременных женщин отмечается два выкидыша подряд, а у примерно 1% – три последовательных потери беременности [5-8].

Поскольку этиология ПНБ во многих случаях неизвестна, методы диагностики и лечения этих пациенток ограничены. Предполагаемые этиологические факторы включают: хромосомные и анатомические маточные аномалии, инфекции эндометрия, эндокринные аномалии, антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии, аллоиммунные причины, генетические факторы, воздействие факторов окружающей среды и стрессовые факторы [2, 3]. В связи с этим, наличие ПНБ требует проведения надлежащего обследования и стандартизации методов оценки потенциальных рисков и выбора тактики лечения.

Учитывая, что имплантация эмбриона и сохранение беременности представляют собой ряд взаимосвязанных процессов, полагают, что существуют общие причины неудач имплантации, возникновения биохимической беременности и выкидыша [1, 6, 7]. В связи с этим усилия исследователей в последние годы сосредоточены на комплексном изучении генетических, эндокринных и иммунологических причин нарушений гемостаза и лечении этих нарушений, в частности, тромбофилии, во взаимосвязи с патогенезом ПНБ.

К настоящему времени проведен ряд исследований наследственной тромбофилии, в частности, направленных

на изучение связи между полиморфизмом «тромбофильных» генов и ПНБ [9], применение низкомолекулярного гепарина при наследственной тромбофилии [10], выявление ассоциации мутации протромбина G20210A с ПНБ [11], мутации фактора V Лейдена у женщин с ранним невынашиванием беременности и ассоциации между полиморфизмом гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) с ПНБ [12]. Полученные результаты противоречивы, однако многие клиницисты продолжают проводить скрининг женщин на тромбофилию, поскольку есть сообщения, в которых показано, что тромбофилия может ассоциироваться с неблагоприятным исходом беременности [10, 13, 14].

**Цель исследования** – изучение распространенности тромбофилии у женщин с привычным невынашиванием беременности и оценить эффект антикоагулянтной терапии на примере анализа литературы.

**Материалы и методы:** Стратегия поиска публикаций включала поиск литературных источников по ключевым словам: «pregnancy», «thrombophilia», «coagulation», «miscarriage», индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus. Для составления обзора изучали публикации за последние 10 лет, с 2013 по 2023 годы, оригинальный язык – английский и русский. Всего было проанализировано 60 публикаций, из них цели исследования соответствовали 33 статьи.

**Результаты.** Тромбофилия характеризуется чрезмерной склонностью к тромбообразованию в кровеносных сосудах с раннего возраста. Это состояние увеличивает риск развития венозных тромбозов и тромбозов, объединенных понятием «венозный тромбоз» (ВТЭ). Тромбофилия может быть приобретенной или наследственной [13].

Установлено, что активация иммунной системы, при которой наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)-1 $\beta$ , 6, 8, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и наличие аутоантител – также может способствовать возникновению тромботических осложнений [1].

Антифосфолипидный синдром (АФС), форма приобретенной тромбофилии, характеризуется повышенным риском венозного или артериального тромбоза и/или осложнений на ранних или поздних сроках беременности, оба из которых связаны с антифосфолипидными антителами (АФА) [6]. Во многих исследованиях установлена патогенетическая значимость АФА и продемонстрирован терапевтический эффект антикоагулянтов у женщин с ПНБ [6]. По результатам мета-анализа продемонстрирован положительный эффект антикоагулянтной терапии у женщин с АФС и ПНБ в отношении коэффициента рождаемости (Live Birth Rate, LBR) и массы тела ребенка при рождении [14].

Наследственная или врожденная тромбофилия обычно подразумевает состояния, при которых генетическая мутация влияет на функционирование свертывающей системы крови [15]. Очевидно, что наследственная тромбофилия является причиной тромбоза сосудов, однако роль наследственной тромбофилии у женщин с нарушениями репродуктивной системы до настоящего времени остается дискутабельной.

*Свертывающая система крови при беременности.* Достаточно давно было установлено, что плацента не только осуществляет газообмен и снабжение плода питательными веществами, но и в значительной степени контролирует иммунный баланс, а также процесс гемокоагуляции во время беременности, особенно при имплантации и родах.

Во время беременности уровни факторов свертывания крови I, II, VII, VIII, IX и XII увеличиваются, при этом уровень общего и свободного белка S снижается в первом триместре, во втором триместре этот процесс усиливается. При этом уровни протеина С и антипротромбина (АТ) изменяются незначительно или остаются стабильными [16]. Это протромботическое состояние сохраняется в течение 12 недель после родов.

Кроме того, низкое артериальное давление и низкая скорость маточно-плацентарного кровотока способствуют тромботическим осложнениям.

Некоторые акушерские осложнения объясняются изменениями децидуального и хорионического кровообращения, а также нарушением инвазии трофобласта при имплантации на ранних сроках беременности. В свою очередь повышение склонности к тромбозу плацентарных сосудов и вторичная плацентарная недостаточность во втором и третьем триместрах беременности способствуют развитию акушерских осложнений.

Протромботическое состояние во время беременности способствует уменьшению интранатальной кровопотери [5, 17]. Однако при выраженной гиперкоагуляции во время беременности может развиваться тромбоз эмболии, прокоагулянтное состояние в значительной степени связано с плацентарно-опосредованными осложнениями, включая преэклампсию (ПЭ), отслойку плаценты, задержку внутриутробного роста (ЗВУР) и мертворождение [5].

*Наследственная тромбофилия и репродуктивная недостаточность.* Наиболее клинически значимыми формами наследственной тромбофилии являются мутации фактора V Leiden G1691A (FVL), фактора II протромбина G20210A (PT), дефициты протеина S, протеина С и АТ. Другие полиморфизмы генов, такие как фактора V H1299R (R2), фактора V Y1702C, фактора XIII V34L,  $\beta$ -фибриногена-455G>A, 5G, HPA1 a/b (L33P), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и A1298C, а также PAI-1 4G/5G тоже интенсивно изучались на предмет их связи с частотой развития акушерских осложнений [18], однако до настоящего времени их клиническая значимость не доказана.

Распространенность этих маркеров различается в зависимости от этнической принадлежности и географических регионов [19]. Так, по сравнению с азиатской популяцией, у представителей европеоидной расы чаще встречаются мутации FVL и PT, но реже – мутации MTHFR и дефицит протеина S [20].

Нарушения фибринолиза играют важную роль в процессе имплантации, поскольку, показано, что при повышенной активности PAI наблюдается недостаточность инвазии трофобласта [12]. Метилирование ДНК является одним из механизмов регуляции активности генов. Дефицит фолиевой кислоты или функциональный дефект MTHFR приводят к гипометилированию, аномальным биохимическим и фенотипическим изменениям развития

и взаимодействии клеток, проявляющимся в нарушениях развития эмбриона [18].

Риск рецидива акушерских осложнений, таких как ПЭ, поздняя потеря беременности, отслойка плаценты и ЗВУР, является существенным и при последующих беременностях [21]. Основываясь на гипотезе о связи тромбоза плацентарных сосудов и поздних осложнений беременности, полагают, что тромбофилия может играть роль в развитии плацентарно-опосредованных нарушений беременности [22]. Есть данные, что генные мутации FVL, PT и MTHFR и дефицит протеина S значительно повышают риск поздних осложнений беременности.

Получены противоречивые данные о взаимосвязи между полиморфизмом MTHFR A1298C и риском ПНБ [23], в то же время описана статистически значимая связь между наличием полиморфизма MTHFR A1298C и повышенным риском ПНБ [24]. В исследовании полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C у иранских женщин с идиопатическими рецидивирующими потерями беременности Y. Elham et al. в 2014 г. не обнаружили статистически значимой связи между мутацией MTHFR и ПНБ [25].

В аналогичном исследовании не было обнаружено значимой связи между ПНБ и мутацией MTHFR у корейских женщин. С другой стороны, наследственная тромбофилия характеризуется различными паттернами распространения в разных этнических группах [26].

*Ведение беременных с генетически обусловленными тромбофилиями.* Одним из широко применяемых лекарственных средств является ацетилсалициловая кислота, нестероидное противовоспалительное средство, который с конца 1960-х годов используется как антитромбоцитарное средство.

Активированные тромбоциты агрегируют с образованием тромбоцитарных скоплений и инициируют внешний путь каскада коагуляции [27]. Мембранные фосфолипиды тромбоцитов высвобождают жирные кислоты и ферменты, такие как циклооксигеназы (ЦОГ-1 и 2), которые обеспечивают синтез простагландинов (ПГ). Тромбоксан А2 (ТХА2) является одним из медиаторов, которые активируют тромбоциты, связываясь со своим рецептором, широко представленным в тромбоцитах.

Аспирин оказывает антиагрегантный эффект, связываясь с длинным гидрофобным каналом ЦОГ-1 и, ингибируя превращение арахидоновой кислоты в простагландины H<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, G<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, простаглицлин и ТхА2. Снижение продукции ПГ и ТхА2 приводит к подавлению активации и агрегации тромбоцитов. Также сообщают, что аспирин участвует в формировании фибриновой сети и фибринолитическом процессе.

*Нефракционированный гепарин.* Гепарин представляет собой гликозаминогликан, структурно сходный с гепарансульфатом - эндогенной макромолекулой, которая связывается с различными белковыми лигандами, участвующими в процессах свертывания крови. Молекулярная масса нефракционированного гепарина (НФГ) колеблется от 3 000 до 30 000 Да, составляя в среднем 15 000 Да.

Основной антикоагулянтный эффект НФГ обусловлен связыванием гепарина с АТ. Этот комплекс гепарин-АТ в первую очередь инактивирует факторы Ха и Па, но также IXa, XIa и XIIa. Помимо ингибирования фактора Ха, ката-

лиз АТ-опосредованной инактивации FIIa осуществляется за счет образования тройного комплекса гепарин-анти-тромбин-тромбин [28].

НФГ имеет короткую продолжительность действия, период полувыведения составляет 60 минут. Препарата можно вводить путем непрерывной внутривенной инфузии или подкожной инъекции. Из-за плохой биодоступности НФГ начальная доза при подкожном введении должна быть достаточно высокой. Обычная профилактическая доза НФГ составляет 5000 МЕ каждые 12 ч.

Потребность в гепарине может увеличиваться и сильно различаться у каждой пациентки и зависит от триместра беременности. Поэтому 5000-10000 МЕ НФГ вводят каждые 12 ч на протяжении всей беременности с контролем уровня АЧТВ. Для своевременного выявления гепарин-индуцированной тромбоцитопении необходимо определять количество тромбоцитов до начала лечения, на 4-й день терапии, затем каждые 2-3 дня в течение первых двух недель и через три недели после окончания терапии. При необходимости обеспечения быстрого антикоагулянтного эффекта, может выполняться первоначально внутривенная инъекция.

Клиренс гепарина разделяют преимущественно на быструю и медленную фазы. Быстрая фаза представляет собой насыщаемый механизм, осуществляемый за счет связывания с белками плазмы (макрофагами и эндотелиальными клетками), а медленная фаза - механизм, который реализуется преимущественно за счет выведения через почки. При введении терапевтической дозы препарата большая часть гепарина выводится в результате быстрого дозозависимого процесса. Этот процесс проявляется нелинейным антикоагулянтным действием при использовании терапевтических доз препарата.

Кроме того, способность НФГ взаимодействовать с АТ снижается, поскольку он связывается с различными эндогенными белками плазмы. В результате антикоагулянтная активность НФГ является сложно прогнозируемой. Длительное использование НФГ также приводит к транзиторному снижению АТ по механизму потребления. Дефицит концентрата АТ в плазме является серьезным фактором риска развития тромбозов и показанием на переливание концентрата АТ или свежезамороженной плазмы [29].

*Низкомолекулярные гепарины.* НМГ представляет собой смесь полимеров с молекулярной массой от 1000 до 10000 Да со средней молекулярной массой от 4000 до 5000 Да, что составляет примерно одну треть размера НФГ.

НМГ ингибирует преимущественно фактор Ха, в меньшей степени - фактор Па. Селективный механизм действия НМГ обеспечивает относительно низкий риск кровотечения при эффективной антикоагуляции [30].

Период полувыведения НМГ составляет в среднем 1,3-6 ч. Этот показатель выше, чем у НФГ, поскольку меньшее количество НМГ связывается с белками плазмы и эндотелием. Биодоступность НМГ составляет почти 100% при подкожном введении, характеризуется дозозависимым механизмом клиренса, что обеспечивает прогнозируемость результата проводимой антикоагулянтной терапии. При этом, применение НМГ требует меньшей частоты инъекций по сравнению с НФГ.

Несмотря на отсутствие существенных отличий в про-

филактической и лечебной эффективности НФГ и НМГ у пациенток с ПНБ, применение НМГ в клинической практике более удобно и вызывает меньше осложнений. В то же время НФГ, безусловно, предпочтителен в экономическом аспекте, поскольку его стоимость ниже, чем НМГ.

*Комбинированная терапия низкими дозами аспирина и гепарина.* Пациенткам с наследственной тромбофилией, но без текущих проявлений тромбоза, как правило, назначают профилактическую дозу антикоагулянтов.

Есть основания считать, что антикоагулянтная терапия гепарином может быть эффективной у женщин с ПНБ [31], однако при этом показано, что терапия аспирином и/или гепарином без тестирования на маркеры тромбофилии не помогает улучшить исходы беременности у этих пациенток. Имеются сведения, что гепарин улучшает имплантацию за счет восстановления нарушенной инвазии и дифференцировки трофобласта и предотвращения активации комплемента из-за его структурного сходства с гепарансульфатом, молекулой, играющей важную роль в процессах репродукции [32].

С учетом возможных положительных эффектов гепарина в настоящее время его применение широко распространено в практике ВРТ.

Однако было показано, что в целом антикоагулянтная терапия может быть неэффективна в отношении улучшения клинических характеристик течения беременности у пациенток репродуктивной недостаточностью при отсутствии маркеров тромбофилии [33].

*Результаты клинических исследований эффективности антикоагулянтной терапии у женщин с репродуктивной недостаточностью и наследственной тромбофилией.* К настоящему времени проведены проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ) для определения эффективности и безопасности применения НМГ у женщин с репродуктивной недостаточностью и тромбофилией. В них были включены пациентки, у которых выявлены наследственные и приобретенные тромбофильные дефекты, такие как аномальные тесты на FVL G1691A (Leiden), полиморфизмы FII протромбина G20210A и MTHFR, уровней функциональных белков C, S, свободного антигенного белка S, AT, с наличием антител IgM, IgG к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину, волчаночным антикоагулянтом и повышенным уровнем гомоцистеина в крови.

В 2000 г. V. Brenner et al. первые опубликовали обнадеживающие результаты тромбопрофилактики у женщин с невынашиванием беременности и тромбофилией в анамнезе. В этом проспективном когортном исследовании 50 женщин с ПНБ и наследственной тромбофилией получали эноксапарин в дозе 40 мг в день при единичных дефектах и 80 мг в день при комбинированных тромбофилиях. Было установлено, что в группе, получавшей эноксапарин, показатель коэффициента живорождаемости был значительно выше, чем у нелеченых женщин (75% против 20%) [34].

На основании ряда клинических исследований было высказано предположение, что применение НМГ с аспирином может улучшить исход беременности у женщин с ПНБ и наследственной тромбофилией. Результаты первого проспективного РКИ по оценке эффективности ан-

тикоагулянтной терапии у пациенток с ПНБ было опубликовано в 2005 г., исследователи сравнили LBR при использовании двух разных доз эноксапарина, 40 мг/день и 80 мг/день. Было установлено отсутствие достоверных различий LBR в группах исследования (84,3% против 78,3% соответственно,  $p=0,31$ ) [1].

В 2010 г. были представлены результаты открытого РКИ (ALIFE1) по применению комбинации аспирина с гепарином или только аспирина у женщин с ПНБ и аномальными тестами на FVL, FII, протеин C, протеин S и AT. Было установлено, что значения LBR не различались в группах пациенток, которые получали антикоагулянтную терапию и плацебо [34].

В 2014 г. M.A. Rodger et al. изучали влияние НМГ у пациенток с наследственной тромбофилией или АФА, наличием в анамнезе ПНБ или поздних осложнений беременностей. В мета-анализе с участием женщин с поздними осложнениями беременности в анамнезе, применение НМГ значительно снижало частоту рецидивов ПЭ, ЗВУР и преждевременных родов (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,32- 0,86;  $p=0,01$ ) [21]. Однако в дальнейшем M.A. Rodger et al. (2016) обнародовали противоположное мнение по сравнению с их же предыдущим заявлением 2014 года. По результатам мета-анализа данных отдельных пациентов из рандомизированных контролируемых исследований авторы пришли к выводу, что использование этих препаратов, по-видимому, не снижает частоту вышеуказанных осложнений беременности [22].

**Заключение:** К настоящему времени доказана взаимосвязь наследственной тромбофилией с акушерскими осложнениями, включая ПЭ, тромбоз легочной артерии, ЗВУР, мертворождение и отслойку плаценты. В то же время ряд РКИ с участием женщин с репродуктивной недостаточностью не показал существенных различий по исходам беременности между группой, получавшей плацебо или не получавшей никакого лечения, и группой, получавшей аспирин, только гепарин или оба препарата.

Имеются данные, что применение НМГ уменьшает частоту плацентарно-опосредованных осложнений беременности, однако это было установлено в одноцентровых, но не в многоцентровых исследованиях [21]. Некоторые специалисты и академические общества в области репродуктивной медицины выступают против проведения скрининга на наследственную тромбофилию у пациенток с репродуктивной недостаточностью [5]. Это несоответствие вызывает значительную путаницу в понимании целесообразности антикоагулянтной терапии у женщин с наследственной тромбофилией.

Следует отметить, что к настоящему времени проведено недостаточное количество исследований, направленных на выявление соответствующих маркеров тромбофилии у пациенток с репродуктивной недостаточностью. При этом необходимо учитывать, что современные маркеры наследственной тромбофилии были разработаны для диагностики венозной тромбоза.

Предполагают, что такие маркеры, как протеин S, AT, MTHFR и FVL, могут быть использованы для оценки склонности к тромбофилии у женщин с репродуктивной недостаточностью. Несмотря на то, что этот вопрос оста-

ется дискуссионным, данный контингент пациенток должен быть оценен на предмет возможности применения антикоагулянтов. Необходимо проведение дальнейших исследований наследственной тромбофилии, в частности с целью оценки связи между наличием полиморфизма генов гемостаза и привычным невынашиванием беременности, определения эффективности низкомолекулярных гепаринов при наследственной тромбофилии.

При получении дополнительных подтверждений результаты подобных работ могут быть полезны для стратификации риска, консультирования пациенток, а также проведения исследований, направленных на оптимизацию подходов к лечению тромбофилии, профилактике осложнений и неблагоприятных исходов беременности у этих контингентов пациенток.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Diejomaoh M.F. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire // *Med. Princ. Practice.* – 2015. – Vol. 24. – P.38-55. <https://doi.org/10.1159/000365973>
2. Vomstein K., Aulitzky A., Strobel L., Bohlmann M., Feil K., Rudnik-Schöneborn S., Zschocke J., Toth B. Recurrent Spontaneous Miscarriage: a Comparison of International Guidelines // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2021. – Vol. 81 (7). – P. 769-779. <https://doi.org/10.1055/a-1380-3657>
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine: Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 113 (3). – P. 533-535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>
4. Hennessy M., Dennehy R., Meaney S., Linehan L., Devane D., Rice R., O'Donoghue K. Clinical practice guidelines for recurrent miscarriage in high-income countries: a systematic review // *RBMO.* – 2021. – Vol. 42(6). – P. 1146-1171. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.014>
5. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132(1). – P. 18-34. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>
6. La X., Wang W., Zhang M., Liang L. Definition and Multiple Factors of Recurrent Spontaneous Abortion // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2021. – Vol. 1300. – P. 231-257. [https://doi.org/10.1007/978-981-33-4187-6\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-33-4187-6_11)
7. Зубков Д., Тайжанова Д., Амирбекова Ж., Турдунова Г., Беспалова Н. Информативность скринингового обследования параметров коагуляции для прогнозирования раннего выкидыша: обзор литературы // *Репрод. Мед.* – 2022. – №4(53). – С. 55-62 [Zubkov D., Tajzhanova D., Amirbekova Zh., Turdunova G., Bepalova N. Informativnost' skringovogo obsledovaniya parametrov koagulyacii dlya prognozirovaniya rannego vykidysha: obzor literatury // *Reprod. Med.* – 2022. – №4(53). – S. 55-62 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.55-62>
8. Pritchard A.M., Hendrix P.W., Paidas M.J. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 59 (3). – P. 487-497. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000226>
9. Kamali M., Hantoushzadeh S., Borna S., Neamatzadeh H., Mazaheri M., Noori-Shadkam M., Haghighi F. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: A systematic review and meta-analysis // *Iran Biomed. J.* – 2018. – Vol. 22 (2). – P. 78-89. <https://doi.org/10.22034/ibj.22.2.78>
10. Skeith L., Carrier M., Kaaja R.A. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia // *Blood.* – 2016. – Vol. 127. – P. 1650-1655. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-626739>
11. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: A meta-analysis and systematic review of the causal association // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291. – P. 671-679. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3443-x>
12. Chen H., Nie S., Lu M. Association between Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) gene polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73. – P. 292-230. <https://doi.org/10.1111/aji.12321>
13. Arachchilage D.R.J., Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? // *Semin. Thrombos. Hemost.* – 2019. – Vol. 45 (1). – P. 50-60. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657782>
14. Liu X., Qiu Y., Yu E.D., Xiang S., Meng R., Niu K.F., Zhu H. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 83 (4). – Art. no. 13219. <https://doi.org/10.1111/aji.13219>
15. Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W., Douketis J.D. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2016. – Vol. 41 (1). – P. 154-164. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1316-1>
16. Leaf R.K., Connors J.M. The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications // *Clini. Appl. Thrombosis/Hemostasis.* – 2017. – Vol. 23 (2). – P. 116-123. <https://doi.org/10.1177/1076029615615972>
17. Papadakis E., Pouliakis A., Aktypi A., Christoforidou A., Kotsi P., Anagnostou G., Foifa A., Grouzi E. Low molecular weight heparins use in pregnancy: a practice survey from Greece and a review of the literature // *Thromb. J.* – 2019. – Vol. 17. – Art. no. 23. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0213-9>
18. Wu X., Yang K., Tang X., Sa Y., Zhou R., Liu J., Luo Y., Tang W. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32 (5). – P. 797-805. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0408-8>
19. Dugalic S., Petronijevic M., Stefanovic A., Stefanovic K., Perovic M., Pantic I., Vrzic Petronijevic S., Stanisavljevic D., Zaric M. Perinatal complications related to inherited thrombophilia: review of evidence in different regions of the world // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34(15). – P. 2567-2576. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1669017>

20. Hwang K.R., Choi Y.M., Kim J.J., Lee S.K., Yang K.M., Paik E.C., Jeong H.J., Jun J.K., Yoon S.H., Hong M.A. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Risk of Recurrent Pregnancy Loss: a Case-Control Study // *J. Korean Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32(12). – P. 2029-2034. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.12.2029>
21. Rodger M.A., Carrier M., Le Gal G., Martinelli I., Perna A., Rey E., de Vries J.I., Gris J.C. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications // *Blood.* – 2014. – Vol. 123 (6). – P. 822-828. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478958>
22. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P., Martinelli I., Rey É., Schleussner E., Middeldorp S., Kaaja R., Langlois N.J., Ramsay T., Mallick R., Bates S.M., Abheiden C.N.H., Perna A., Petroff D., de Jong P., van Hoorn M.E., Bezemer P.D., Mayhew A.D. Low-molecular-weight heparin and recurrent placental-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10060). – P. 2629-2641. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31139-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31139-4)
23. Hu X., Liang P., Diao L. The association of methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation with unexplained recurrent miscarriage // *Chin. J. Birth Health Hered.* – 2014. – Vol. 11. – P. 87-89. <https://www.semanticscholar.org/paper/The-association-of-methylenetetrahydrofolate-gene-Xiao-don/14a12f53f113644bcd9d4b5df0309a074b755d62>
24. Al-Achkar W, Wafa A, Ammar S, Moassass F, Jarjour RA. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Gene Polymorphisms With Recurrent Pregnancy Loss in Syrian Women. *Reprod Sci.* 2017 Sep;24(9):1275-1279. doi: 10.1177/1933719116682874
25. Elham Y., Mohammad T., Azra A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism in Iranian women with idiopathic recurrent pregnancy losses // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* - 2014. - Vol.16(7). - P.16763. doi: 10.5812/ircmj.16763.
26. Gi Su L., Joon C.P., Jeong H.R., Jong I.K. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59 (5). – P. 379-387. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.5.379>
27. Huseynov, A.; Reinhardt, J.; Chandra, L.; Dürschmied, D.; Langer, H.F. Novel Aspects Targeting Platelets in Atherosclerotic Cardiovascular Disease—A Translational Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 6280. <https://doi.org/10.3390/ijms24076280>.
28. Kim J.H., Lim K.M., Gwak H.S. New Anticoagulants for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism // *Biomol. Ther. (Seoul).* – 2017. – Vol. 25 (5). – P. 461-470. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.271>
29. Durrani J., Malik F., Ali N., Jafri S.I.M. To be or not to be: A case of heparin resistance // *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* – 2018. – Vol. 8(3). – P. 145-148. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1466599>
30. Akhtar F., Wan X., Wu G., Kesse S., Wang S., He S. Low-Molecular-Weight Heparins: Reduced Size Particulate Systems for Improved Therapeutic Outcomes // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23 (7). – Art. no. 1757. <https://doi.org/10.3390/molecules23071757>
31. de Jong P.G., Goddijn M., Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss // *Hum. Reprod. Upd.* – 2013. – Vol. 19 (6). – P. 656-673. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt019>
32. Khalife D., Ghazeeri G. Recurrent Implantation Failure and Low Molecular Weight Heparin // *Open J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 146-162. <https://doi.org/10.4236/ojog.2018.82018>
33. De Jong P.G., Kaandorp S., Di Nisio M., Goddijn M., Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Issue 7. – Art. No.: CD004734. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004734.pub4>
34. Nahas R., Saliba W., Elias A., Elias M. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 24(1). – P. 122-128. <https://doi.org/10.1177/1076029616675967>

## ТРОМБОФИЛИЯМЕН ГЕНЕТИКАЛЫҚ БЕЙІМ ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДІ ЕМДЕУДІҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Ш.А. Турсынбаева<sup>1</sup>, В.И. Медведь<sup>2</sup>, В.Н. Локшин<sup>3</sup>, И.И. Тянь<sup>4</sup>, Л.Г. Баймурзаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>«Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті ЖШС,  
Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Украина Ұлттық медицина ғылымдары академиясының педиатрия, акушерлік және гинекология  
институты» ММ, Киев, Украина;

<sup>3</sup>«PERSONA» ХКРО, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup>«Репродуктивті медицина институты» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

### Аннотация

**Өзектілігі:** Жүктілікті аяғына дейін дағдылы түрде көтере алмау жиілігі 1-5% аралығын құрайды, бұл ақаудың нақты себеп-салдары толық анықталмағандықтан, мұндай науқастарды диагностикалау әдістері мен емдеу жолдары шектеулі. Зерттеушілер гемостаз бұзылысының генетикалық, эндокринді және иммундық себептерін жүйелі түрде зерттеуде, соның қатарында тромбофилия жүктіліктің сәтсіз аяқталуына әкелетін ұйғарым ретінде шешілген.

**Зерттеудің мақсаты** – жүктілікті аяғына дейін дағдылы түрде көтере алмау мен тромбофилияның таралуын және антикоагулянттық терапияның әсерін бағалауда әдебиеттік шолу.

**Материалдар мен әдістері:** Басылымдарды іздеу стратегиясы e-Library, Pubmed, Web of Science, Scopus электрондық кітапханасының дерекқорларында индекстелген зерттеу тақырыбы бойынша әдеби дереккөздерді іздеуді қамтыды. Шолу жасау үшін олар соңғы 10 жылдағы, 2013 жылдан 2023 жылға дейінгі басылымдарды зерттеді, түпнұсқа тілі – ағылшын және орыс тілі. Барлығы 60 басылым талданды, оның ішінде зерттеу мақсаттары 34 мақалаға сәйкес келді.

**Нәтижелері:** Әдеби мәліметтерді зерттеу тұқым қуалайтын тромбофилия мен акушерлік асқынулардың арасындағы тікелей байланыстың бар екендігін көрсетті. Алайда репродуктивті ақауы бар науқастардағы тромбофилия маркерлерін анықтауға бағытталған зерттеулердің саны жеткіліксіз. Генетикалық түрде тромбофилиямен расталған жүктілерді жүргізу ерекшеліктері қарастырылған. Аспирин мен антикоагулянттық дәрілерді қолдану - жүктілікті аяғына дейін дағдылы түрде көтере алмау мен тұқым қуалайтын тромбофилиясы бар науқастардың жүктілік нәтижесінің жақсартуына әсер еткен клиникалық зерттеу мәліметтері көрсетілген.

**Қорытынды:** Қазіргі уақытта репродуктивті ақауы бар науқастарда тромбофилия маркерлерін анықтауға бағытталған зерттеулер саны жеткіліксіз. Репродуктивті ақауы бар науқастарда кейбір маркерлерді тромбофилияға бейімділігін бағалауда қолдануға болады. Антикоагулянттық емді тағайындау жайлы қарама-қайшылық болса да, бұл науқастарды антикоагулянттық емді тағайындау тобына жатқызу мүмкінділігін бағалау керек.

**Кілтті сөздер:** жүктілікті соңына дейін дағдылы көтере алмау, тромбофилия, гепарин, жүктілік асқынулары, төмен молекулалы гепариндер, антикоагулянттық ем.

## MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH A GENETIC PREDISPOSITION TO THROMBOPHILIA: A LITERATURE REVIEW

Sh.A. Tursynbayeva<sup>1</sup>, V.I. Medved<sup>2</sup>, V.N. Lokshin<sup>3</sup>, I.I. Tyan<sup>4</sup>, L.G. Baimurzayeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>»Kazakhstan Medical University “Higher School of Public Health”» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>“Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology of NAMS of Ukraine” SI, Kyiv, Ukraine;

<sup>3</sup>ICCR “PERSONA,” Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> “Institute of Reproductive Medicine” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** The prevalence of recurrent miscarriage is 1 to 5%. Since the etiology of this pathology is not completely known, the methods of diagnosis and treatment associated with managing these patients are limited. The attention of researchers is focused on an integrated approach to the study of genetic, endocrine, and immunological causes of hemostasis disorders and the treatment of these disorders, particularly thrombophilia since an association of this condition with an unfavorable pregnancy outcome has been established.

**The study aimed to** establish the prevalence of thrombophilia in women with recurrent miscarriages and to evaluate the effect of anticoagulant therapy by literature analysis.

**Materials and Methods:** The search strategy for publications included the search for literary sources on the research topic indexed in the e-Library, Pubmed, Web of Science, and Scopus databases. For this review, we studied publications published in English or Russian for the past decade, from 2013 to 2023. A total of 60 publications were analyzed, of which 34 articles corresponded to the purpose of the study.

**Results:** The literature review revealed evidence confirming the relationship between hereditary thrombophilia and obstetric complications. However, insufficient studies were made to identify markers of thrombophilia in patients with reproductive insufficiency. The features of managing pregnant women with genetically determined thrombophilias are considered.

The data of clinical studies of anticoagulant therapy in women with reproductive failure and hereditary thrombophilia are presented, the results of which suggest that anticoagulant drugs with aspirin can improve the outcome of pregnancy in patients with recurrent miscarriage and hereditary thrombophilia.

**Conclusion:** To date, there has been an insufficient number of studies aimed at identifying relevant markers of thrombophilia in patients with reproductive insufficiency. It is suggested that markers such as PS, AT, MTHFR, and FVL can be used to assess the propensity for thrombophilia in women with reproductive insufficiency. Although this issue remains debatable, the study results confirm that this group of patients should be evaluated for the possibility of using anticoagulants.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, thrombophilia, heparin, pregnancy complications, low molecular weight heparins, anticoagulant therapy.

#### Данные авторов:

**Турсынбаева Шахназа Абаевна** - PhD докторант Казахстанского Медицинского Университета «ВШОЗ», Алматы, Казахстан, тел. +77072258898, e-mail: flyhigh18@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3616-9903>

**Медведь Владимир Исаакович** - д.м.н., проф., зарубежный научный руководитель PhD докторанта, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина, тел. +380980467303, e-mail: vladimirmedved@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4283-1211>

**Локшин Вячеслав Нотанович** – д.м.н., проф., научный руководитель PhD докторанта, академик НАН РК, директор МКЦР «PERSONA», Алматы, Казахстан, тел. +77017558209, e-mail: v\_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-53807-050060>

**Тян Ирина Ильинична** – врач акушер-гинеколог высшей категории, ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Казахстан, тел. +7777553832, e-mail: sana-tyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0596-6168>

**Баймурзаева Лилия Григорьевна** – врач акушер-гинеколог высшей категории, зав. женской консультации ТОО «Институт Репродуктивной Медицины», Алматы, Казахстан, тел. +77073521148, e-mail: lbaimurza@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4904-3063>

**Адрес для корреспонденции:** Турсынбаева Ш.А., КМУ «ВШОЗ», ул. Утепова 19а, Алматы 050060, Республика Казахстан.

#### Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Медведь В.И., Локшин В.Н., Турсынбаева Ш.А.**

научный дизайн – **Медведь В.И., Локшин В.Н., Турсынбаева Ш.А.**

исполнение заявленного научного исследования – **Локшин В.Н., Турсынбаева Ш.А., Тянь И.И., Баймурзаева Л.Г.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Турсынбаева Ш.А.**

создание научной статьи – **Медведь В.И., Турсынбаева Ш.А., Тянь И.И., Баймурзаева Л.Г.**

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

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