



Научная статья

DOI: 10.15593/RZhBiomech/2022.4.10

УДК 531/534: [57+61]

СВЯЗЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ С ВЫКИДЫШАМИ И МЕРТВорождениями: ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

К. Картвелишвили^{1, 2}, Н. Пирцхелани^{1, 2, 3}, Н. Кочиашвили¹, Т. Мухурадзе^{2, 4},
Н. Паргалава⁴, М. Бокучава^{2, 4}, Л. Махалдиани⁶

¹ Департамент судебно-медицинской биологии, Национальное бюро судебной экспертизы, Тбилиси, Грузия

² Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

³ Университет Альте, Тбилиси, Грузия

⁴ Мемориальный сердечно-сосудистый центр Бохуа, Тбилиси, Грузия

⁵ Кавказский медицинский центр, Тбилиси, Грузия

⁶ Национальный центр экспериментальной и клинической хирургии имени Константина Эривани, Тбилиси, Грузия

О СТАТЬЕ

Получена: 21 июля 2021

Одобрена: 12 декабря 2022

Принята к публикации: 13 декабря 2022

Ключевые слова:

наследственная тромбофилия, выкидыш, мертворождение

АННОТАЦИЯ

Наследственная тромбофилия повышает риск не только венозной тромбоэмболии во время беременности, но и осложнений беременности, опосредованных плацентой, включая выкидыши и мертворождения. Связь между тромбофилией и плацентарно-опосредованными осложнениями беременности была противоречивой в различных ретроспективных исследованиях «случай – контроль» и проспективных когортных исследованиях. Очевидно, что тромбоз плацентарных сосудов, приводящий к аномальной плацентации, по крайней мере частично ответственен за эти осложнения беременности. В данном ретроспективном исследовании методом «случай – контроль» участвовали пациентки с осложнениями беременности (выкидыши, мертворождения), а также здоровые лица, соответствующие контрольной группе. Распространенность мутации фактора V Лейдена была статистически значимо выше у женщин с выкидышами (420 пациенток; 4,8 %; $p=0,026$) или мертворождениями (120 пациенток; 9,8 %; $p=0,001$). Распространенность гомозиготной мутации метилентетрагидрофлат редуктазы C677T была статистически значимо повышена у женщин с выкидышами (420 пациенток; 7,6 %; $p=0,015$) и была слабой у пациенток с мертворождениями (120 пациенток; 4,9 %; $p=0,102$). Распространенность мутации метилентетрагидрофлат редуктазы у пациенток с двумя выкидышами ($N=205$) была значительной (7,8 %; $p=0,015$). Мы обнаружили слабую или отсутствующую связь между мутацией протромбина G20210A и выкидышами ($N=420$; 3,8 %; $p=0,156$) или мертворождениями (120 пациенток; 2 %; $p=0,572$). Исходя из наших данных, женщины с фактором V Лейдена и мутацией метилентетрагидрофлат редуктазы имеют повышенный риск развития выкидышей и/или мертворождения. Мутация гена протромбина имеет слабую или нулевую связь с изученными осложнениями беременности основывается на положительных посевах крови и помогает разработать стратегию лечения.

© ПНИПУ

© Картвелишвили Кетеван – сотрудник лаборатории

© Пирцхелани Нино – доцент

© Кочиашвили Нино – доцент, [iD:0000-0001-5249-4354](https://orcid.org/0000-0001-5249-4354)

© Мухурадзе Теа – сердечно-сосудистый хирург, [iD:0000-0002-1186-5267](https://orcid.org/0000-0002-1186-5267)

© Паргалава Нугзар – сердечно-сосудистый хирург, [iD:0000-0002-3512-5706](https://orcid.org/0000-0002-3512-5706)

© Бокучава Мамука – сердечно-сосудистый хирург, e-mail: bmamuka@hotmail.com [iD:0000-0002-6719-1302](https://orcid.org/0000-0002-6719-1302)

© Махалдиани Леван – гематолог



Эта статья доступна в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

Введение

Процесс гемостаза представляет собой динамическое равновесие между системой свертывания и фибринолитической системой, а также играет решающую роль в установлении, поддержании беременности и в отделении плаценты после удаления. Плацентация является серьезной проблемой для кровеносной и гомеостатической систем. Проникновение трофобласта в материнский кровоток, поддержание текучести крови в межворсинчатом пространстве и отделение плаценты после удаления — все это зависит от тонкого баланса между протромботическими и антипротромботическими силами [23].

Как часть сложных физиологических адаптаций нормальная беременность связана с обширными изменениями в гепатостазе, включающими прокоагулянты (внутренние и внешние пути), естественные антикоагулянты (антитромбин III, белок C, белок S) и фибринолиз (*tPA*, *PAI-1*; *PAI-2*; ТАФИ) [6; 12; 22; 23]. Беременность приводит систему гемостаза в состояние повышенной свертываемости и связана со всеми элементами триады Вирхова: гиперкоагуляцией, гемодинамическими изменениями (застой; турбулентность), повреждением/дисфункцией эндотелия [2; 6; 12; 23; 33]. Протромботическое состояние защищает от сильного кровотечения во время родов, но оно также может предрасполагать как мать, так и плод к осложнениям во время беременности. Для матери риск тромбоза возрастает, особенно в течение первых трех месяцев после родов [11; 16; 20].

Тромбоз может локализоваться в межжелудочковом пространстве, кровообращении матки или внутриутробном отделе плода [25]. Сосудистые нарушения в плаценте, децидуе и спиральных артериях, а также наличие вторичного тромбоза с гиперкоагуляцией приводят к нарушению кровообращения матери и плода и ответственны за некоторую часть из акушерских осложнений, таких как поздние и ранние выкидыши; внутриутробная гибель плода и мертворождение, ограничение внутриутробного роста, отслойка плаценты; преэклампсия [4; 19].

Тромбофилия — это предрасположенность к тромбозу, и ее можно разделить на наследственные или приобретенные тромбофилии. Унаследованная тромбофилия относится к врожденным состояниям, в то время как приобретенная тромбофилия относится к состояниям, которые возникают позже в жизни. Преимущественно наследуемые тромбофилии включают фактор V Лейдена, мутации протромбина *G20210A*; метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T*; дефицит белка C; белка S; антитромбина III (АТ) [5; 31].

Фактор V Лейдена (*G1691A*)

Фактор V играет важную роль в процессе свертывания крови. Наиболее распространенной причиной

наследственной тромбофилии является мутация фактора V Лейдена (*G1691A*), при которой аргинин заменен глутамином в позиции 506 в факторе *Va*. Это устраняет сайт расщепления инактивации для активированного белка C, и измененный фактор V устойчив к инактивации белком C [34]. Наследование мутации фактора V Лейдена является аутосомно-доминантным. Относительный риск тромбоза увеличивается в 3–10 раз у гетерозигот и в 80 раз у гомозигот. Лейденский фактор V ответственен за 20–40 % изолированных тромботических осложнений и 40–45 % семейной тромбофилии. Его распространенность в Соединенных Штатах, по оценкам, составляет от 3 до 7 %, причем самая высокая частота встречается у представителей европеоидных рас, как и в европейских популяциях (1–7%) [10; 15; 17; 27; 35].

Протромбин (*G20210A*)

Мутация гена протромбина *G20210A* происходит на нетранслируемом 3'-конце гена протромбина в 14-м экзоне; что приводит к усиленному образованию 3'-конца и увеличению синтеза мРНК; и повышению уровня протромбина в плазме на 20–50 %. Повышенный уровень протромбина связан с избыточным образованием тромбина. Протромбин обладает прокоагулянтной, антикоагулянтной и антифибринолитической активностью и, соответственно, приводит к множественным дисбалансам в системе гемостаза. Мутация протромбина *G20210A* является второй по распространенности причиной наследственной тромбофилии и поражает от 1 до 4 % населения США. Его распространенность является самой высокой среди представителей европеоидной расы южноевропейского происхождения. Пораженные женщины имеют в 3 раза повышенный риск венозного тромбоза и более высокую вероятность инфаркта миокарда и церебрального тромбоза, чем носители [3; 14].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (*C677T*)

Полиморфизм *C677T* гена метилентетрагидрофолатредуктазы снижает активность и повышает термоллабильность кодируемого фермента. Носители генотипа метилентетрагидрофолатредуктазы *677 TT* обладают примерно 30 % активности искусственного фермента по сравнению с генотипом метилентетрагидрофолатредуктазы *677 CC*, а генотип метилентетрагидрофолатредуктазы *677 CT* демонстрирует почти 65% нормальной активности фермента. Метилентетрагидрофолатредуктаза катализирует восстановление 5, 10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата. 5-метилтетрагидрофолат превращает гомоцистеин в метионин [36].

Гомоцистеин ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток, которая тесно связана с ангиогенезом [21]. Метилентетрагидрофолатредуктаза поддерживает

уровень гомоцистеина в крови. Повышенный уровень гомоцистеина в крови действует как фактор риска для ряда заболеваний, которые включают атеросклероз, венозный тромбоз, дефекты нервной трубки, повторную потерю беременности на ранних сроках, отслойку плаценты или инфаркт, преэклампсию, ограничение внутриутробного роста и так далее. Метионин является предшественником S-аденозилметионина, который является универсальным донором метильной группы для метилирования ДНК. Метилирование ДНК играет важную роль в экспрессии генов [8]. Можно полагать, что аномальная активность метилентетрагидрофолатредуктазы влияет на васкуляризацию и ухудшает развитие эмбриона [28]. Однако в небольшом исследовании сообщалось о токсическом воздействии на эмбрионы, а не о влиянии на метилирование.

Беременность является прокоагулянтным состоянием, характеризующимся повышенной частотой тромботических осложнений, но по-прежнему имеются ограниченные высокодостоверные данные, определяющие оптимальную стратегию лечения антикоагулянтами [7]. Международные рекомендации (Американское общество репродуктивной медицины, Американский колледж клинической фармации, Королевский колледж акушеров и гинекологов) не рекомендуют рутинное тестирование на наследственную тромбофилию у женщин с повторяющимися выкидышами. В руководящих принципах королевского колледжа акушеров и гинекологов считается, что тестирование на наследственную тромбофилию у матери показано только в контексте научных исследований. Рекомендации Американского общества репродуктивной медицины предлагают тестирование на тромбофилию для женщин с повторяющимися выкидышами только в том случае, если у них есть медицинская или семейная история тромбоэмболических осложнений. Женщины с повторяющимися выкидышами, которые подвержены риску тромбоэмболических осложнений, должны пройти тестирование на тромбофилию. Это включает определение антитромбиновой активности и уровней белка C и S в плазме крови, а также молекулярный анализ на наличие мутации фактора V Лейдена и мутации протромбина G20210A [32].

Основываясь на имеющихся в настоящее время данных, недостаточно доказательств того, что женщины с рецидивирующими осложнениями беременности должны проходить широкий скрининг на наследственную тромбофилию в качестве профилактической антикоагулянтной терапии у женщин с рецидивирующим выкидышем, за исключением синдрома антифосфолипидных антител (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов), не было показано значительного улучшения показателей живой рождаемости. Низкомолекулярный гепарин является предпочтительным антикоагулянтом для лечения венозной тромбоэмболии во время беременности. После родовая профилактика должна применяться у всех женщин, которые имеют высокий риск венозной тром-

боэмболии (венозная тромбоэмболия в анамнезе или первичная тромбофилия) [9].

Тромбофилия может привести к материнской тромбоэмболии, неблагоприятным исходам беременности и послеродовому тромбозу.

Цель

Целью нашего исследования было определить, в какой степени наследственная тромбофилия (фактор V Лейдена, мутации протромбина G20210A и метилентетрагидрофолатредуктазы C677T) связана с осложнениями беременности: выкидышем и мертворождением.

Было проведено объективное ретроспективное исследование «случай – контроль» для изучения распространенности и клинического влияния мутаций фактора V Лейдена, протромбина G20210A и метилентетрагидрофолатредуктазы C677T на осложнения беременности среди населения Грузии.

Материалы и методы

Обследованы 420 грузинских женщин с выкидышами, 120 грузинских женщин с мертворождением и 100 грузинских женщин, отнесенных к контрольной группе (женщины с двумя или более неосложненными беременностями и без личного или семейного анамнеза тромбоза). Во всех случаях были исключены распространенные причины осложнений беременности (анатомические, эндокринные, хромосомные изменения, АФС и т.д.).

Пациенты были набраны из разных клиник Грузии в нашу лабораторию медицинской генетики Тбилисского национального бюро генетики. Информация об осложнениях беременности была собрана из медицинских карт. Критериями включения женщин были подтвержденный диагноз двух или более преждевременных родов до 20 недель беременности или, по крайней мере, одно мертворождение после 20 недель беременности. Возраст пациентов, участвовавших в исследовании; варьировался от 18 до 42 лет.

Критериями включения в контрольную группу были: женщины с тремя или более неосложненными беременностями, у которых в прошлом или текущем личном или семейном анамнезе не было венозных или артериальных тромбозов (включая инсульт, инфаркт миокарда, глубокий или поверхностный венозный тромбоз или пульмонарную эмболию). Женщины контрольной группы были переведены либо из родильных домов, либо из медицинского персонала. Всех участников попросили подписать форму информированного согласия, указывающую на их участие в исследовании, и все требования этики учреждения были соблюдены.

Мутации фактора V Лейдена G1691A, гена протромбина G20210A и гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T были обнаружены молекулярно генетическими методами, которые подразумевали следующие этапы:

I. Извлечение геномной ДНК. Геномная (ядерная) ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью коммерчески доступного набора для извлечения ДНК (*Pronto Diagnostics*).

II. Идентификация стадий мутации в геномной ДНК. Анализ генотипа проводился с помощью набора *Pronto Thromborisk*, который обнаруживает мутации-мишени (однонуклеотидные замены) с помощью полимеразной цепной реакции, реакции удлинения однонуклеотидного праймера с последующим иммуноферментным анализом. Обнаружение данных осуществлялось с помощью фотометра-считывателя.

Линейка продуктов *Pronto* предназначена для диагностики *in vitro* и аккредитована в соответствии с самыми высокими международными стандартами качества продукции, включая *GLP / GMP; EN46001; ISO 9001* и *ISO 13485*, а также имеет сертификат *CE*.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью статистического программного обеспечения *SPSS v. 21*. Для оценки межгрупповых различий использовались точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Разница считалась значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение мутаций среди исследуемой популяции и их связь с осложнениями беременности обобщены в табл. 1–6. Мы сгруппировали пациенток в соответствии с осложнениями беременности и оценили распределение мутаций для отдельных осложнений. У 420 пациенток были выкидыши, а у 120 – мертворождения.

Из 420 пациенток, у которых были выкидыши: мутация фактора V Лейдена в его гетерозиготной форме была обнаружена в 20 случаях с распространенностью 4,8 %. Статистический анализ выявил значимую связь между выкидышами и мутацией фактора V Лейдена ($\chi^2=4,952$ ($N=520$), $p=0,026$), мутация протромбина наблюдалась у 16 пациенток с распространенностью 3,8 %. Статистический анализ не выявил связи между выкидышами и мутацией протромбина ($\chi^2=2,016$ ($N=520$), $p=0,156$), мутация метилентетрагидрофолатредуктазы была выявлена у 32 пациенток с распространенностью 7,6%. Связь между выкидышами и мутацией метилентетрагидрофолатредуктазы была статистически значимой ($\chi^2=5,954$ ($N=520$); $p=0,015$) (см. табл. 1–3).

Из 120 пациенток с мертворождениями: мутация фактора V Лейдена в его гетерозиготной и гомозиготной формах была обнаружена в 9 и одном случае соответственно, при общей распространенности 9,8 %. Статистический анализ выявил значимую связь между мертворождением и мутацией фактора V Лейдена ($\chi^2=10,315$ ($N=202$), $p=0,001$), мутация протромбина

наблюдалась у 2 пациенток с распространенностью 2 %. Статистический анализ не выявил связи между мертворождением и мутацией протромбина ($\chi^2=0,319$ ($N=202$), $p=0,572$). Мутация метилентетрагидрофолатредуктазы была выявлена у 5 пациенток с распространенностью 4,9 %. Связь между мертворождением и мутацией метилентетрагидрофолатредуктазы была статистически слабой ($\chi^2=2,668$ ($N=202$), $p=0,102$). (см. табл. 4–6).

У 205 из 545 пациенток наблюдались только два выкидыша без других осложнений. Статистически были оценены мутации у этих пациенток. Мутация фактора V Лейдена была обнаружена у 7 женщин с распространенностью 3,4 %, мутация протромбина – у 6 женщин с распространенностью 2,9 % и гомозиготная мутация метилентетрагидрофолатредуктазы – у 16 пациенток с распространенностью 7,8 %. Статистический анализ выявил значительную взаимосвязь между выкидышами и мутацией метилентетрагидрофолатредуктазы ($\chi^2=0,914$ ($N=305$), $p=0,015$). Связь между выкидышами и мутацией фактора V Лейдена была статистически слабой ($\chi^2=3,495$ ($N=305$), $p=0,062$), статистический анализ не выявил связи между выкидышами и мутацией протромбина ($\chi^2=1,113$ ($N=305$), $p=0,291$).

Обсуждение

Связь между тромбофилией и плацентарно-опосредованными осложнениями беременности была противоречивой. Последовательное обнаружение участков тромбоза при гистологическом исследовании плаценты у пациенток с осложнениями беременности подтверждает, что нарушения коагуляции могут способствовать этиологии осложнений. Большинство ретроспективных исследований «случай – контроль» выявили значительную связь между тромбофилией, унаследованной от матери, и осложнениями беременности. Проспективные когортные исследования часто не подтверждали значимую связь между тромбофилией и неблагоприятными исходами беременности; продемонстрированную в исследованиях «случай – контроль» [13; 18; 24; 26; 29; 30].

В денном ретроспективном исследовании «случай – контроль» участвовали пациентки с осложнениями беременности (выкидыши; мертворождение), а также здоровые женщины, отнесенные контрольной группе. Это первый анализ, касающийся наследственной тромбофилии и осложнений беременности у населения Грузии.

В нашем исследовании распространенность мутации фактора V Лейдена была статистически значимо увеличена в обеих группах по сравнению с контролем (1 %): у пациенток с выкидышами ($N=420$) в 4,8 % ($p=0,026$); у пациенток с мертворождением (120 пациенток) в 9,8% ($p=0,001$). Распространенность мутации фактора V Лейдена у пациенток только с двумя выкидышами ($N=205$) была слабой (3,4 %, $p=0,062$).

Таблица 1

Связь мутации фактора V Лейдена с выкидышами

Группа	Пациенты, N (%)	Контроль, N (%)	Хи-квадрат и распространенность
Дикий тип	400 (95,2 %)	100 (100 %)	$\chi^2 (1, N=520)=4,952, p=0,026$ Cramer's V=0,062
Гетерозигота	20 (4,8 %)	0	
Гомозигота	0	0	
Всего	420	100	

Таблица 2

Связь мутации протромбина G20210A с выкидышами

Группа	Пациенты, N (%)	Контроль, N (%)	Хи-квадрат и распространенность
Дикий тип	404 (96,2)	99 (99)	$\chi^2 (1, N=520)=2,016, p=0,156$ Cramer's V=0,062
Гетерозигота	16 (3,8)	1 (1)	
Гомозигота	0	0	
Всего	420	100	

Таблица 3

Связь мутации метилентетрагидрофолатредуктаза C677T с выкидышами

Группа	Пациенты, N (%)	Контроль, N (%)	Хи-квадрат и распространенность
Дикий тип	212 (50,5)	75 (75)	$\chi^2 (1, N=520)=5,954, p=0,015$ Cramer's V=0,107
Гетерозигота	176 (41,9)	24 (24)	
Гомозигота	32 (7,6)	1 (1)	
Всего	420	100	

Таблица 4

Связь мутации фактора V Лейдена с мертворождением

Группа	Пациенты, N (%)	Контроль, N (%)	Хи-квадрат и распространенность
Дикий тип	92 (90,2)	100 (100)	$\chi^2 (1, N=202)=10,315, p=0,001$ Cramer's V = 0,226
Гетерозигота	9 (8,8)	0	
Гомозигота	1	0	
Всего	102	100	

Таблица 5

Связь мутации протромбина G20210A с мертворождением

Группа	Пациенты, N (%)	Контроль, N (%)	Хи-квадрат и распространенность
Дикий тип	100 (98)	99 (99)	$\chi^2 (1, N=202)=0,319, p=0,572$ Cramer's V = 0,040
Гетерозигота	2 (2)	1 (1)	
Гомозигота	0	0	
Всего	102	100	

Таблица 6

Связь мутации метилентетрагидрофолатредуктаза C677T с мертворождением

Группа	Пациенты, N (%)	Контроль, N (%)	Хи-квадрат и распространенность
Дикий тип	54 (52,9)	75 (75)	$\chi^2 (1, N=202)=2,668, p=0,102$ Cramer's V = 0,115
Гетерозигота	43 (42,2)	24 (24)	
Гомозигота	5 (4,9)	1 (1)	
Всего	102	100	

Мы обнаружили слабую или вообще отсутствующую связь между осложнениями беременности и мутацией протромбина G20210A: у пациенток с выкидышами (420) в 3,8 % ($p=0,156$), у пациенток с мертворождением (120 пациенток) в 2 % ($p=0,572$), не было статистически значимой распространенности мутации гена протромбина (2,9 %; $p=0,291$) также у пациенток только с двумя выкидышами (205 пациенток).

Распространенность гомозиготной мутации метилентетрагидрофолатредуктазы C677T была статистически значимо увеличена у женщин с выкидышами (420) на 7,6 % ($p=0,015$), распространенность мутации метилентетрагидрофолатредуктазы у пациенток с мертворождением (120 женщин) была слабой (4,9 %, $p=0,102$). Распространенность мутации метилентетрагидрофолатредуктазы у пациенток только с двумя выкидышами (205 женщин) была значительной (7,8 %, $p=0,015$).

Согласно действующим руководящим принципам, рутинный скрининг на наследственную тромбофилию не рекомендуется не только женщинам без предшествующих осложнений беременности, но и женщинам с рецидивирующими осложнениями беременности. Однако существуют программы скрининга и лечения, и профилактика осложнений, опосредованных плацентой, таких как повторные выкидыши, мертворождение, отслойка плаценты, ограничение внутриутробного роста и преэклампсия, остается серьезной и актуальной проблемой здравоохранения. Основываясь на наших данных, женщины с наследственной тромбофилией (а именно лейденским фактором V и метилентетрагидрофолатредуктазой) подвергаются повышенному риску развития как ранних, так и поздних осложнений беременности, что соответствует данным некоторых исследований [1; 13; 18; 26; 29; 30]. Фактор V Лейдена показал высокую распространенность при обоих осложнениях, в то время как мутации метилентетрагидрофолатредуктазы показывают высокую распространенность только при выкидышах и слабую распространенность при мертворождении. Мы обнаружили слабую связь между мутацией протромбина G20210A и выкидышами и отсутствие связи между мутацией гена протромбина и мертворождением.

Антикоагулянты оцениваются как возможная терапия для женщин с осложнениями беременности, венозной тромбоэмболией и наследственной тромбофилией. Назначение антикоагулянтов беременным женщинам создает особые риски во время родов, когда риски кровотечения и свертывания крови взаимосвязаны.

Дальнейшие исследования должны помочь уточнить, кому следует проводить тромбопрофилактику и как предотвратить неблагоприятные исходы беременности у женщин с наследственной тромбофилией. Клинические испытания по лечению имеют особое значение; поскольку они предоставляют врачам информацию для определения того, следует ли им изменять клиническую практику и как именно.

Список литературы

- Alfirevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2002. – Vol. 101, no. 1. – P. 6–14.
- Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. // *Clin Lab Med*. – 2010. – Vol. 30, no 3. – P. 747–60.
- Ceelle H., Spaargaren-van riel C.C., Lyon E., Bertina R.M., Vos H.L. Functional analysis of two polymorphisms in the 3'-UTR of the human prothrombin gene // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, no 4. – P. 806–808. Doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01241.x.
- Dłuski D., Mierzyński R. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia // *J Perinat Med*. – 2018. – Vol. 2446, no 4. – P. 411–417.
- Dobbenga-Rhodes Y. Shedding light on inherited thrombophilias: the impact on pregnancy // *Perinat Neonatal Nurs*. – 2016. – Vol. 30, no 1. – P. 36–44.
- Fernando Arias, Roberto Romero Thrombophilia. A mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta // *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*. – 1998, no 7. – P. 277–286.
- Fogerty Annemarie E. Challenges of anticoagulation therapy in pregnancy // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2017. – Vol. 19, no 10. – P. 76–79.
- Gao J., Cahill C.M., Huang X., Roffman J.L., Lamon-Fava S., Fava M., Rogers J.T. S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life // *Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 15, no 1. – P. 156–175. DOI: 10.1007/s13311-017-0593-0.
- Greer I.A., Thomson A.J. Management of venous thromboembolism in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2001. – Vol. 15, no 4. – P. 583–603.
- Harvey D., Lowe G.M. Factor V Leiden: association with venous thromboembolism in pregnancy and screening issues // *British Journal of Biomedical Science*. – 2004. – Vol. 61, no 3. – P. 157–164. DOI: 10.1080/09674845.2004.1173266.
- Hooman K., Babak B., Sriram N., Hovsepian D., Devereux R., Elkind M. Risk of a Thrombotic event after the 6-week postpartum period // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol 370, no 14. – P. 1307–1315.
- Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M., Colov N., Stender S., Szecsi P. Haemostatic reference intervals in pregnancy // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 103, no 04. – P. 718–727.
- Karimi M., Parand A., Zolghadri J., Nezam M., Afrasiabi A. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss // *Iran Red Crescent Med J*. – 2009. – Vol. 15, no 12.
- Kovalevsky G., Gracia C.R., Berlin J.A., Sammel M.D., Barnhart K.T. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss // *Archives of internal medicine*. – 2004. – Vol. 164, no 5. – p. 558–563. DOI: 10.1001/archinte.164.5.558.
- Limdi N.A., Beasley T.M., Allison D.B., Rivers C.A., Acton R.T. Racial differences in the prevalence of Factor V Leiden mutation among patients on chronic warfarin therapy //

- Blood Cells; Molecules; and Diseases. – 2006. – Vol. 37, no 2. – P. 100–106. DOI: 10.1016/j.bcmd.2006.06.003.
16. Louise E. Simcox. Thrombophilia and Pregnancy Complications // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16, no 12. – P. 28418–28428.
 17. Luxembourg B., Henke F., Kirsch-Altena A., Sachs U., Kemkes-Matthes B. Impact of double heterozygosity for Factor V Leiden and Prothrombin G20210A on the thrombotic phenotype // *Thrombosis Research.* – 2021, no 200. – P. 121–127. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.01.02.
 18. Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J., Lagier R., Arellano A.R., Tong C., Paidas M.J., Langhoff-Roos J. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2012. Vol. 10, no 7. – P. 1320–1325.
 19. Many A., Schreiber L., Rosner S., Lessing J.B., Eldor A., Kupferminc M.J. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia // *Obstetrics & Gynecology.* – 2001. – Vol. 98, no 6. – P. 1041–1044.
 20. Mazzucconi M.G., De Sanctis V., Alfò M., Amendola M.A., Conti L., Santoro C., Masala C. Maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome: a case-control study // *Acta Haematologica.* – 2014. – Vol. 133, no 2. – P. 242–248.
 21. Nagai Y., Tasaki H., Miyamoto M., Nihei S., Kobayashi K., Yamashita K., Nakashima Y. Plasma level of homocysteine is inversely-associated with the development of collateral circulation in patients with single-vessel coronary artery disease // *Circulation Journal.* – 2002. – Vol. 66, no 2. – P.158–159. DOI: 10.1253/circj.66.158.
 22. Nowak-Göttl U., Limperger V., Kenet G., Developmental hemostasis: A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. // *Blood Cells Mol Dis.* – 2017, no 67. – P. 2–13.
 23. O’Riordan M.N., Higgins J.R. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2003. – Vol. 17, no 3. – P. 385–96.
 24. Raju N., Bates S.M. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy. // *Expert Review of Hematology.* – 2009. – Vol. 2, no 2. – P. 183–196.
 25. Raspollini M.R., Oliva E., Roberts D.J. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations. // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2007. – Vol. 20, no 2. – P. 113–123.
 26. Rodger M.A., Walker M.C., Smith G.N., Wells P.S., Ramsay T., Langlois N.J., Carson N., Carrier M., Rennicks White R., Shachkina S., Wen S.W. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort studies. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2014. – Vol. 12, no 4. – P. 469–478.
 27. Rosendaal F.R., Koster T., Vandenbroucke J.P., Reitsma P.H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor v leiden (Activated Protein C Resistance). // *Blood.* – 1995. – Vol. 85, no 6. – P. 1504–1508.
 28. Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: Effect of folic acid. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1996, no 93. – P. 15227–1532.
 29. Serapinas D., Boreikaite E., Bartkeviciute A., Bandzeviciene R., Silkunas M., Bartkeviciene D. The importance of folate; vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. // *Reproductive Toxicology.* – 2017, no 72. – P. 159–163.
 30. Silver R.M., Saade G.R., Thorsten V., Parker C.B., Reddy U.M., Drews-Botsch C., Willinger M. Factor V Leiden; prothrombin G20210A; and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – Vol. 215, no 4. – P. 468.e1–468.e17.
 31. Spyros A. Liatsikos, Tsikouras P., Manav B., Csorba R, Tempelhoff G.F., Galazios G. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. // *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* – 2016, no 17. – P. 45–50.
 32. Toth B., Würfel W., Bohlmann M., Zschocke J., Rudnik-Schöneborn S., Nawroth F., Schleußner E., Rogenhofer N., Wischmann T., Michael von Wolff, Hancke K., Sören von Otte, Kuon R., Feil K., Tempfer C. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. guideline of the DGGG; OEGGG and SGGG (S2k-Level; AWMF Registry Number 015/050). // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – Vol. 8, no 4. – P. 364–381.
 33. Uchikova E.H., Ledjev I.I. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2005. – Vol. 119, no 2. – P. 185–188.
 34. Van der Neut Kolfschoten M., Dirven R.J., Vos H.L., Tans G., Rosing J., Bertina R.M. Factor Va Is inactivated by activated protein c in the absence of cleavage sites at arg-306; Arg-506; and Arg-679. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2003. – Vol. 279, no 8. – P. 6567–6575.
 35. Wawrusiewicz-Kurylonek N., Krętownski A.J., Posmyk R. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study. // *BMC Medical Genetics.* – 2020. – vol 21, no 1.
 36. Yin G., Kono S., Toyomura K., Hagiwara T., Nagano J., Mizoue T., Mibu R., Tanaka M., Kakeji Y., Maehara Y., Okamura T., Ikejiri K., Futami K., Yasunami Y., Maekawa T., Takenaka K., Ichimiya H., Imaizumi N. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. // *Cancer Sci.* – 2004. – Vol. 95, no 11. – P. 908–913. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02201.x.

Финансирование. Программа популяризации реологической науки (Общество реологии; 405133029).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ASSOCIATION OF INHERITED THROMBOPHILIA WITH MISCARRIAGES AND STILLBIRTH: STUDY OF GEORGIAN POPULATION

K. Kartvelishvili^{1,2}, N. Pirtskhelani^{1,2,3}, N. Kochiashvili¹, T. Mukhuradze^{2,4}, N. Pargalava⁴, M. Bokuchava^{2,4}, L. Makhaldiani⁶

¹ Forensic Biology (DNA) Department; National Forensics, Tbilisi, Georgia

² Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

³ Alte University, Tbilisi, Georgia

⁴ Bokhua Memorial Cardiovascular Center, Tbilisi, Georgia

⁵ Caucasus Medical Centre, Tbilisi, Georgia

⁶ Eristavi National Center of Experimental and Clinical Surgery, Tbilisi, Georgia

ARTICLE INFO

Received: 21 July 2021

Approved: 12 December 2022

Accepted for publication: 13 December 2022

Key words:

inherited thrombophilia, miscarriage, stillbirth.

ABSTRACT

Inherited thrombophilia increases the risk of not only venous thromboembolism during pregnancy but also placenta-mediated pregnancy complications; including miscarriages and stillbirth. Association between thrombophilias and placental-mediated pregnancy complications has been controversial in different retrospective case-control and prospective cohort studies. It is evident that placental vascular thrombosis; resulting in abnormal placentation; is at least partly responsible for these pregnancy complications. Our retrospective case control study involved patients with pregnancy complications (miscarriages; stillbirth) as well as healthy controls. Prevalence of factor V Leiden mutation was statistically significantly increased in women with miscarriages (420 patients; 4.8 %; $p=0.026$) or stillbirth (120 patients; 9.8 %; $p=0.001$). Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygote mutation was statistically significantly increased in women with miscarriages (420 patients; 7.6 %; $p=0.015$) and was weak in patients with stillbirth (120 patients; 4.9 %; $p=0.102$). Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase mutation in patients with only two miscarriages (205 patients) was significant (7.8 %; $p=0.015$). We found weak to no relationship between Prothrombin G20210A mutation and miscarriages (420 patients; 3.8 %; $p=0.156$) or stillbirth (120 patients; 2 %; $p=0.572$). Based on our data women with factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase mutation are at increased risk of developing miscarriages or/and stillbirth. Prothrombin gene mutation has weak to no relationship with studied pregnancy complications.