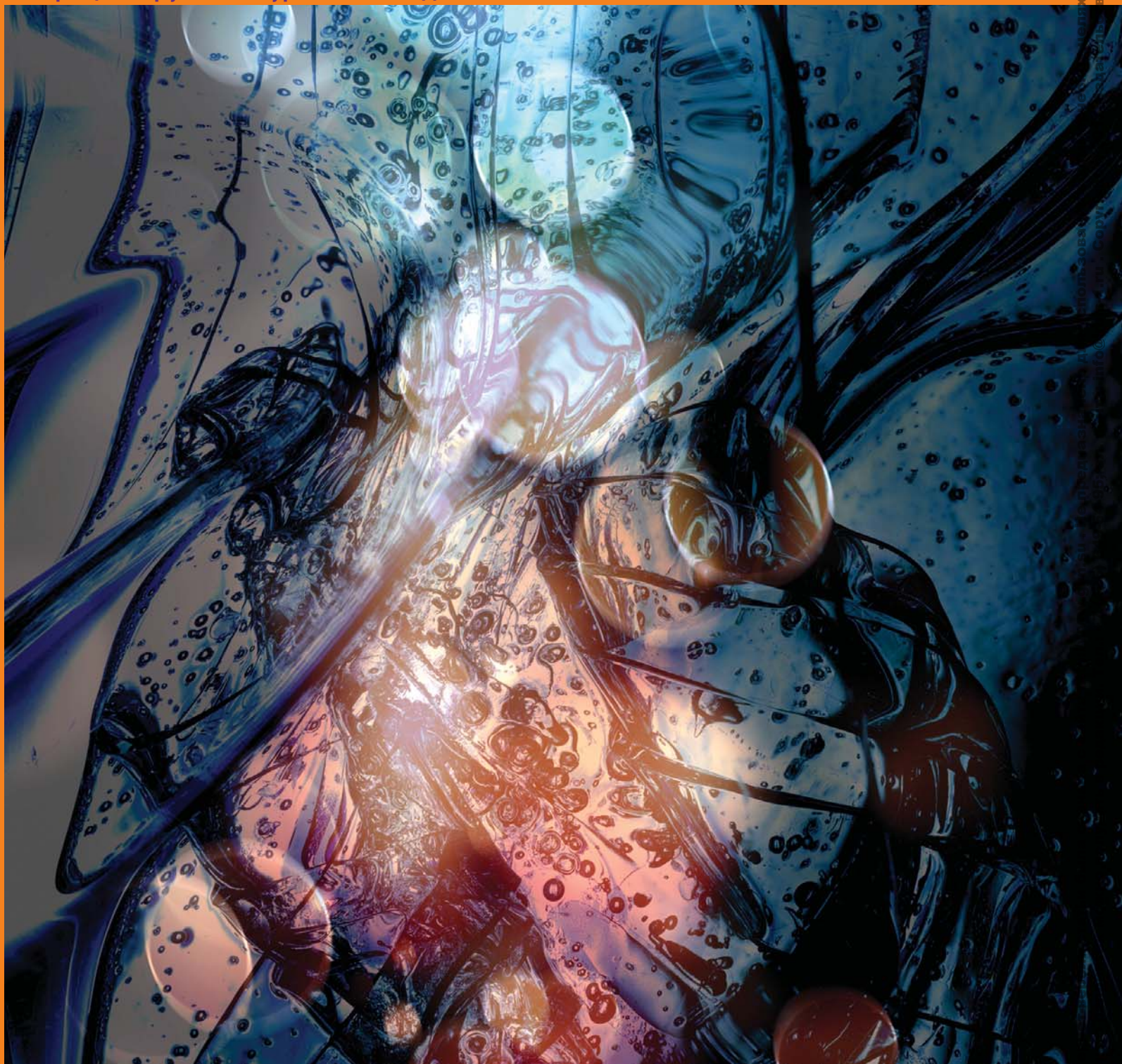


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 1

www.gyn.su

© 2015, Издательство «Самарский государственный медицинский университет». Все права защищены. Фото: ИРБИС. Все права охраняются.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Адамчик А.С., Панченко Д.И.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Резюме

Изучалась частота встречаемости полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла у пациенток с невынашиванием беременности, проживающих в Краснодарском крае. Особенностью женщин репродуктивного возраста с невынашиваемостью беременности в молодом возрасте (75 человек) явилось наличие мультигенного характера тромбофилии в 76,81% случаев (53 человека) от имеющих мутации 69 человек (92% от всех обследованных) при низком проценте встречаемости мутаций генов фактора V (Лейдена) и фактора II (протромбина). Показано, что ведение беременных женщин, решение вопроса о приемлемости комбинированной оральной контрацепции (КОК) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не может решаться при тестировании ограниченного числа наиболее изученных генов, считающихся безусловными и строгими маркерами наследственной тромбофилии (FV, F II, MTHFR C677T).

Ключевые слова

Предрасположенность к тромбозам, женщины репродуктивного возраста, полиморфные генетические маркеры.

Статья поступила: 05.02.2015 г.; в доработанном виде: 18.02.2015 г.; принята к печати: 05.03.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Адамчик А.С., Панченко Д.И. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в Краснодарском крае. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 1: 59-62.

GENETIC RISK FACTORS OF TROMBOPHILIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE RESIDING IN KRASNODAR REGION

Adamchik A.S., Panchenko D.I.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary

Our paper presents the study of incidence rate of genetic polymorphism of hemostasis genes and folate cycle in patients with habitual miscarriage, residing in Krasnodar region. The property of reproduction age women with habitual miscarriage in juvenile age (75 patients) was the multigene nature of thrombophilia in 76.81% of cases (53 patients) from 69 patients with mutations (92% of total number of studied patients) at low percent of incidence of factor V (Leiden) and factor II (prothrombin) gene mutation. It shows that the management of pregnant women, decision on COCs and HRT administration can't be made with testing of a limited number of the most thoroughly studied genes, considered as unconditional and strict markers of inherited thrombophilia (FV, F II, MTHFR C677T).

Key words

Underlying risk for thrombosis, women of reproductive age, polymorphic genetic markers.

Received: 05.02.2015; **in the revised form:** 18.02.2015; **accepted:** 05.03.2015.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Adamchik A.S., Panchenko D.I. Genetic risk factors of trombophilia in women of reproductive age residing in Krasnodar region. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya/Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 1: 59-62 (in Russian).

Corresponding author

Address: Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.
E-mail address: corpus@ksma.ru (A.C. Адамчик).

Введение

В основе многих видов акушерской патологии лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии, связанных с аутоиммунными нарушениями, гипергомоцистеинемией, наследственными дефектами системы гемостаза [4,10,13]. Существенно возрастает риск развития тромбозов у женщин при наследственной предрасположенности к данной патологии в результате провоцирующих воздействий, таких как прием оральных контрацептивов, беременность, хирургические вмешательства [1,7]. В этой связи особого внимания заслуживают наследственные формы недостаточности ингибиторов свертывания или аномалии коагуляционных протеинов, обуславливающих состояние предтромбоза и предрасположенности к тромбозу, поскольку встречаются у лиц молодого возраста и зачастую протекают без клинических проявлений [2,8,12].

По данным зарубежной литературы, основными генетическими дефектами, приводящими к семейным тромбозам, являются мутации в генах протеина С, протеина S, антитромбина III (вместе 5-10% случаев) и мутация Leiden в гене фактора V, MTHFR [9].

Целью данной работы было изучение частоты встречаемости полиморфных вариантов ряда генов, кодирующих протеины системы гемостаза и фолатного цикла у пациенток Краснодарского края с жалобами на невынашивание беременности. Для этого было проведено комплексное исследование венозной крови, включавшее в себя тестирование генов-кандидатов предрасположенности к развитию тромботических состояний.

Материалы и методы

Для изучения распространенности полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла были обследованы 75 женщин с жалобами на невынашивание беременности в возрасте от 21 года до 53 лет (средний возраст 29 лет) в г. Краснодаре и Краснодарском крае. Этнически 64 пациентки – русские (85,33%), две пациентки – армянки (2,67%), две пациентки –

адыгейки (2,67%), одна пациентка – молдованка (1,33%), одна пациентка – грузинка (1,33%), одна пациентка – абхазской национальности (1,33%), четыре пациентки не указали свою национальность (5,34%). Генетическое тестирование образцов венозной крови проводилось по направлениям от акушеров-гинекологов, терапевтов, а также у женщин, самостоятельно обратившихся в лабораторию генодиагностики в г. Краснодаре с подозрением на тромбофилию.

Все женщины прошли тестирование на мутации семи генов: FV, FII, FVII, MTHFR C677T, MTRR, PAI и фибрин β. Генотипирование проводилось методом ПЦР с использованием конкурирующих TagMan-зондов, комплементарных полиморфному участку ДНК.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США), а также Biostat 4.03 (McGraw Hill, США) на персональном ноутбуке с операционной системой Windows 7 Home Basic с применением критериев ранговой корреляции Спирмена и Пирсона.

Результаты и их обсуждение

По данным нашего исследования, распространенность лейденской мутации в гене FV у женщин репродуктивного возраста, проживающих на территории г. Краснодара и Краснодарского края, в целом по группе составила 1,33% и практически не отличается от частоты встречаемости данной мутации в европейской популяции.

Этот факт указывает на некоторые отличия от частот мутаций данного гена у пациенток европейской популяции с тромботическими эпизодами в анамнезе. Так, по данным [2] частота гомозиготной формы мутации FV Leiden при тромбозах выявлена в 17,6% обследованных и гетерозиготной – в 35,3%. Заслуживающим внимания является факт низкой встречаемости мутации в гене протромбина (4%) G20210A у обследованных нами пациенток с невынашиванием беремен-

ности. Известно, что эта мутация достаточно редко встречается в популяции (1-4%), но среди больных с венозными тромбозами достигает 17-20% [2,3,12].

В работах многочисленных авторов показано, что ведущими причинами в генезе венозных тромбозов являются мутационные повреждения гена фактора V свертывания крови (лейденская мутация) и гена протромбина (аллель 20210A). Риск развития тромботических осложнений особенно высок при сочетании мутаций в гене протромбина с FV (фактор Лейдена) [5,6,14].

Всего же в нашей работе были обнаружены моногенные мутации у 16 человек (23,19% от всех имеющих мутации).

Изучение генов системы фолатного цикла было обусловлено их высокой патогенетической значимостью в развитии тромбофилии. Признанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и фактором риска развития венозных и артериальных тромбозов на протяжении ряда десятилетий считается гипергомоцистеинемия. В литературе приводятся данные об ассоциации тромбозов с мутацией гена MTHFR C677T, приводящей к снижению активности MTHFR и накоплению гомоцистеина [3].

Среди женщин Краснодарского края выявлен довольно высокий процент мутаций в этих генах. Мутации в гене MTHFR C677T выявлены у 34 женщин (45,33%) – все гетерозиготы и моногенны две женщины (5,88% от имеющих данную мутацию), и в гене метионин синтазы-редуктазы MTRR у 49 женщин (65,33%), в том числе восемь обследованных женщин – гомозиготы (16,32% от имеющих мутацию), и моногенны 11 женщин (22,45% от имеющих данную мутацию). По-видимому, именно сочетания генетических полиморфизмов являются серьезным фактором риска нарушений в работе ферментов фолатного цикла, приводящих к невынашиванию беременности.

Особого внимания заслуживает обнаруженная нами комбинация мутированных генов фолатного цикла с наличием полиморфной замены гена ингибитора активатора плазминогена (PAI). Носительство мутантного гена зарегистрировано нами у 42 человек (60,87% от числа имеющих мутации), из которых гомозиготы 12 человек (28,57% от имеющих данную мутацию), моногенны три женщины (7,14% от общего числа имеющих мутацию). При этом комбинация мутации гена ингибитора активатора плазминогена с мутацией

гена или генов фолатного цикла выявлена у 35 человек (50,72% от общего числа имеющих мутации).

Мутации FII зарегистрированы у трех человек (4,35% от всех имеющих мутации).

Частота встречаемости Лейденской мутации значительно варьирует. Так, по данным шведских исследователей, частота встречаемости этого дефекта гемостаза среди беременных с тромбозами составила от 46 до 60%, в то время как в Англии – только 14% и в Шотландии – 8% [11]. В нашем исследовании мутации FV зарегистрированы у одного человека (1,45% от всех имеющих мутации).

Мутации FVII зарегистрированы у девяти человек (13% от всех имеющих мутации).

Особенностью женщин репродуктивного возраста с невынашиванием беременности в анамнезе явилось наличие мультигенного характера тромбофилии в 76,81% случаев.

Очевидным было и преобладание встречаемости мутации генов фолатного цикла и мутации ингибитора активатора плазминогена у 68 женщин с невынашиваемостью беременности (98,54% от всех имеющих мутации и 90,67% от всех обследованных).

Выявлено, что вероятность появления выкидышей у женщин с мутациями FV, FII, FVII, MTHFR C677T, фибрина β повышается с возрастом ($p < 0,05$), но для мутаций MTRR и PAI данной зависимости не выявлено, то есть при наличии факторов риска выкидыши возникают в любом возрасте примерно с одинаковой вероятностью.

Заключение

Несмотря на то что в мировой практике молекулярно-генетический анализ не используется в качестве скринингового, действительность показывает, что вопрос о вынашивании беременности, приемлемости контрацепции и заместительной гормональной терапии не может решаться без генетического тестирования пациенток с целью выявления наследственной предрасположенности к тромбозам. Нами показано, что эти вопросы не могут быть решены и при тестировании ограниченного числа наиболее изученных генов, считающихся безусловными и строгими маркерами наследственной тромбофилии (F.V, FII, MTHFR- C677T), тем более что наиболее часто встречающиеся мутации MTRR или PAI (у 2/3 пациенток) чаще всего вызывают тромбозы в любом возрасте с одинаковой частотой.

Литература:

- Атабаева Х.Л. Патогенетическая роль тромбофилии в развитии тяжелых форм гестоза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 1: 34-36.
- Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям. Медицинская генетика. 2004; 3: 102-112.
- Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражений и тромбирования кровеносных сосудов. Ангiology и сосудистая хирургия. 2002; 1: 65-71.
- Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 2: 23-32.
- Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике. Пособие для врачей. СПб. 2005. 91 с.
- Капанадзе Д.Л. Беременность и роды у

молодой женщины с сочетанной мутацией лейдена и в гене протромбина G20210A. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 34-38.

7. Кудинова Е.Г., Момот А.П., Трухачева Н.В. Анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014; 2: 14-18.
8. Макацария А.Д., Саидова Р.А., Заволовская М.Ю., Купцова Т.И., Тропынина Е.В. Роль генетической тромбофилии в структуре тромботических осложнений у гинекологических больных высокой группы риска в

периоперационном периоде. *Мед. науки*. 2008; 1: 7.

9. Манухин И.Б., Балуда М.В., Зинченко И.В., Томакян Р.Г., Хареба Л.В. Роль гомоцистемии при синдроме потери плода. *Проблемы репродукции*. 2008; 1: 105-109.
10. 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 репродукция*. 2013; 4: 35-43.
11. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М. 2000; 304 с.
12. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П. Роль полиморфных

вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гестоза. *Молекулярная медицина* 2009; 1: 3-9.

13. Хромылев А.В., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы тромбоэмболических осложнений метаболического синдрома у беременных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 1: 68-73.
14. Шейдина А.М., Сироткина О.В., Пчелина С.Н., Вавилова Т.В., Папаян К.А., Папаян Л.П., Шварц Е.И. Генетические факторы риска развития тромбозов в молодом возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4 (1): 42-46.

References:

1. Atabaeva Kh.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014; 1: 34-36.
2. Baranov V.S. *Meditinskaya genetika*. 2004; 3: 102-112.
3. Barkagan Z.S., Kostyuchenko G.I., Kotovshchikova E.F. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2002; 1: 65-71.
4. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 2: 23-32.
5. Vavilova T.V. Hemostasis in clinical practice. Manual for physicians [*Gemostaziologiya v klinicheskoi praktike. Posobie dlya vrachej*]. St. Petersburg. 2005. 91 s.
6. Kapanadze D.L. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014; 2: 34-38.
7. Kudinova E.G., Momot A.P., Trukhacheva N.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 2: 14-18.
8. Makatsariya A.D., Saidova R.A., Zavalovskaya M.Yu., Kuptsova T.I., Tropynina E.V. *Med. nauki*. 2008; 1: 7.
9. Manukhin I.B., Baluda M.V., Zinchenko I.V., Tomakyan R.G., Khareba L.V. *Problemy reproduksii*. 2008; 1: 105-109.
10. Pshenichnikova T.B., Perederyaeva E.B., Donina E.V., Gadaeva Z.K. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2013; 4: 35-43.
11. Sidel'nikova V.M. Habitual pregnancy loss [*Privychnaya poterya beremennosti*]. Moscow. 2000; 304 s.
12. Trifonova E.A., Spiridonova M.G., Stepanov V.A., Puzyrev V.P. *Molekulyarnaya meditsina* 2009; 1: 3-9.
13. Khromylev A.V., Makatsariya A.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014; 1: 68-73.
14. Sheidina A.M., Sirotkina O.V., Pchelina S.N., Vavilova T.V., Papyan K.A., Papyan L.P., Shvarts E.I. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2005; 4 (1): 42-46.

Сведения об авторах:

Адамчик Анатолий Семенович – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Седина, 4, Краснодар, 350063, Россия. Тел.: +78612683684. E-mail: corpus@ksma.ru.

Панченко Дмитрий Иванович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Седина, 4, Краснодар, 350063, Россия. Тел.: +78612683684. E-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru.

About the authors:

Adamchik Anatolij Semenovich – Professor, MD, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics Medical University "Kuban State Medical University" Ministry of Health of Russia. Address: Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. Tel.: 78612683684. E-mail: corpus@ksma.ru.

Panchenko Dmitriy Ivanovich – Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics Medical University "Kuban State Medical University" Ministry of Health of Russia. Address: Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. Tel.: 78612683684. E-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru.