

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

© Лазаренко В.А.¹, Хруслов М.В.², Боева М.И.², Жабин С.Н.²,
Уханова И.Ю.², Авагова С.А.², Нерсесян Э.Л.¹

¹ Кафедра хирургических болезней ФПО, ² кафедра хирургических болезней № 1
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: khruslov@mail.ru

Изучена распространенность полиморфизма генов фолатного цикла и системы гемостаза у беременных женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих на территории Курской области. Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни женщин, страдающих тромбофилиями, в анамнезе которых имели место быть от 1 до 4 репродуктивных потерь в I и/или во II триместрах. Была выявлена высокая частота встречаемости гетерозиготных форм мутаций в генах MTHFR и PAI-1 и отсутствие дефектов в генах FII и FV. Для предотвращения развития осложнений беременности, возникающих в результате генетических мутаций MTHFR и PAI-1, необходимо разработать патогенетическую тактику ведения беременных женщин, страдающих наследственными тромбофилиями.

Ключевые слова: беременность, репродуктивные потери, тромбофилия, полиморфизм генов, MTHFR, PAI-1.

PREVALENCE OF THROMBOPHILIC POLYMORPHISM IN FEMALES WITH REPRODUCTIVE LOSSES IN THEIR ANAMNESIS, LIVING IN KURSK REGION

Lazarenko V.A.¹, Khruslov M.V.², Boeva M.I.², Zhabin S.N.², Ukhanova I.Yu.², Avagova S.A.², Nersesyan E.L.¹

¹ Department of Surgical Diseases of FPE, ² Department of Surgical Diseases N 1
of Kursk State Medical University, Kursk

We studied a prevalence of genetic polymorphisms in folate cycle and hemostasis system in pregnant women with reproductive losses in their anamnesis, living in Kursk region. The retrospective analysis was based on 50 case histories of women, suffering from thrombophilia, who had in their anamnesis from 1 to 4 reproductive losses in the first and/or the second trimester. There was a high occurrence in heterozygous mutations in the MTHFR and PAI-1 genes, and absence of defects in the FII and FV genes. To prevent any development of pregnancy complications, being from genetic mutations in the MTHFR and PAI-1, it is necessary to develop the pathogenetic tactics to conduct pregnant women, suffering from hereditary thrombophilia.

Keywords: pregnancy, reproductive losses, thrombophilia, polymorphism of genes, MTHFR, PAI-1.

Высокий уровень репродуктивных потерь является значимой медико-социальной и демографической проблемой. От 15 до 20% всех беременностей заканчиваются потерей плода [1, 3]. Эпидемиологические исследования говорят о том, что в 40-75% случаев наследственная тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности [8, 10]. В настоящее время существует большой интерес к проблеме наследственных тромбофилий, проведено огромное число исследований. И, несмотря на активное развитие молекулярной генетики, которое привело к открытию полиморфизма генов, ответственных за синтез ряда факторов свертывающей системы крови, проблема, связанная с объемом диагностических мероприятий и тактикой ведения беременности у пациенток с подозрением на наследственные формы тромбофилии, остается актуальной в современной медицинской практике [2, 4, 5]. В поисках решения данной проблемы в ряде городов России проведены научные работы. Так, например, в Новосибирске и Санкт-Петербурге проводились ис-

следования, в результате которых были выявлены наиболее часто встречаемые мутации генов системы гемостаза, играющие немаловажную роль в развитии репродуктивных потерь у беременных женщин [1, 3, 7].

Целью нашего исследования являлась оценка распространенности полиморфизма генов тромбофилии у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих на территории Курской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе областного перинатального центра г. Курска. Формирование выборочной совокупности осуществлялось комбинированным способом. Нами был проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни из амбулаторных карт женщин, страдающих тромбофилиями, в анамнезе которых имели место быть от 1 до 4 репродуктивных потерь в I и/или во II триместрах. Среди обследованных было

25 (50%) женщин, имеющих в анамнезе 1 случай потери беременности, 20 (40%) беременных, имеющих 2 случая, 2 (4%) — 3 и 3 (6%) пациентки, перенесшие 4 случая потери беременности. Обследование на наличие тромбофилических полиморфизмов включало ПЦР-диагностику тромбофилий: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR:677C/T), метионинсинтазы (MTR:2756G), метионинсинтазыредуктазы (MTRR: A66G), Лейден (FV: 1691 G/A), протромбина (FII: 20210 G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: 675 5G/4G), тромбоцитарного рецептора фибриногена (PGIIa 1a/1b Leu33Pro), фибриногена (FGB: 455 G/A).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel с определением относительных экстенсивных и интенсивных показателей, средней ошибки для относительных величин, коэффициента Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных женщин составил 33.2 ± 2.04 года (от 24 до 41 года). Наследственная тромбофилия была установлена у 100% женщин, в анамнезе которых были отмечены репродуктивные потери. Изолированный «дефект» одного из исследуемых генов выявлен лишь у 2

женщин (4%). Мультигенные мутации были отмечены у 48 женщин (96%), причем сочетание двух мутаций обнаружено у 16 женщин (32%), сочетание трех мутаций – у 19 (38%), сочетание четырех мутаций – у 10 (20%), сочетание пяти мутаций – у 1 (2%), сочетание шести мутаций – у 2 (4%) женщин. Отношение частоты гетерозиготной формы к гомозиготной составило 4:1 ($p \leq 0.001$).

Распространенность различных форм тромбофилии у беременных женщин, в анамнезе которых имели место быть репродуктивные потери, представлена в таблице 1. Гетерозиготная форма мутации гена, кодирующего синтез MTHFR, является наиболее часто встречаемой и наблюдается у 45 (90%) пациенток. При этом отношение мультигенной формы к изолированной составило 14:1 ($p \leq 0.001$).

Дефекты в генах MTRR и MTR являются мультигенными во всех случаях и встречаются у 20 (40%) и 22 (44%) женщин соответственно. Гомозиготная форма мутации в гене MTRR наблюдается у 11 женщин (22%), гетерозиготная – у 9 (18%). Аналогичная картина прослеживается в гене MTR, частота гомозиготной формы к гетерозиготной относится как 6 к 5 (соответственно 24% и 20%).

Таким образом, у всех женщин, в акушерско-гинекологическом анамнезе которых были отмечены репродуктивные потери, имелись мутации

Таблица 1

Распространенность различных форм тромбофилии в исследуемой группе

Формы тромбофилии	Исследуемая группа (n=50)	
	Абсолютное число мутаций	M±m, %
MTHFR (гетерозиготная форма):	45	90.0±4.2
изолированная форма	4	8.0±3.8
мультигенная форма	41	82.0±5.4
MTRR (мультигенная форма):	20	40.0±6.9
гомозиготная форма	11	22.0±5.9
гетерозиготная форма	9	18.0±5.4
MTR (мультигенная форма):	22	44.0±7.0
гомозиготная форма	12	24.0±6.0
гетерозиготная форма	10	20.0±5.7
Лейден (FV)	0	-
Протромбин(FII)	0	-
PAI-1:	44	88.0±4.6
гомозиготная форма	15	30.0±6.5
гетерозиготная форма	29	58.0±7.0
изолированная	5	10.0±4.2
мультигенная	39	78.0±5.9
Тромбоцитарный рецептор фибриногена (мультигенная форма):	8	16.0±5.2
гомозиготная форма	3	6.0±3.4
гетерозиготная форма	5	10.0±4.2
Фибриноген (гетерозиготная, мультигенная форма):	9	18.0±5.4

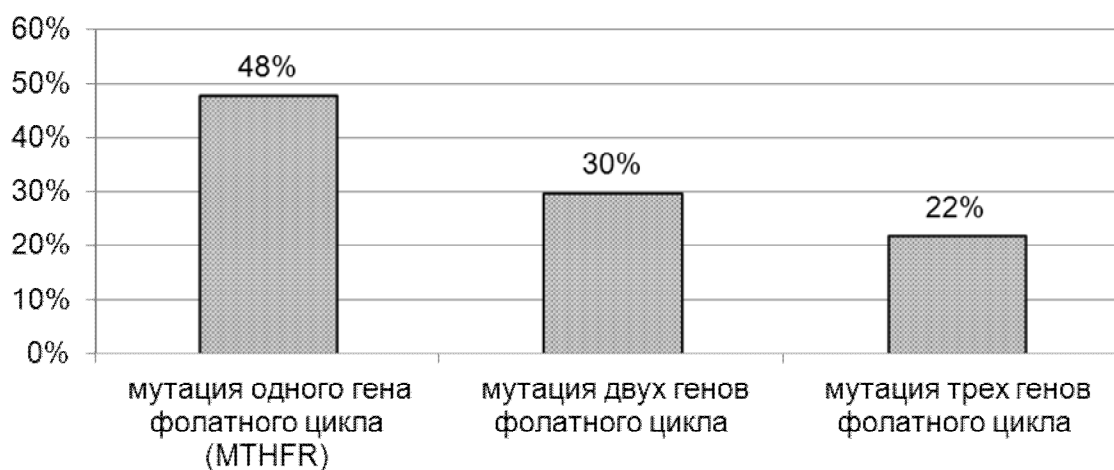


Рис 1. Частота встречаемости мультигенных форм мутаций в генах фолатного цикла.

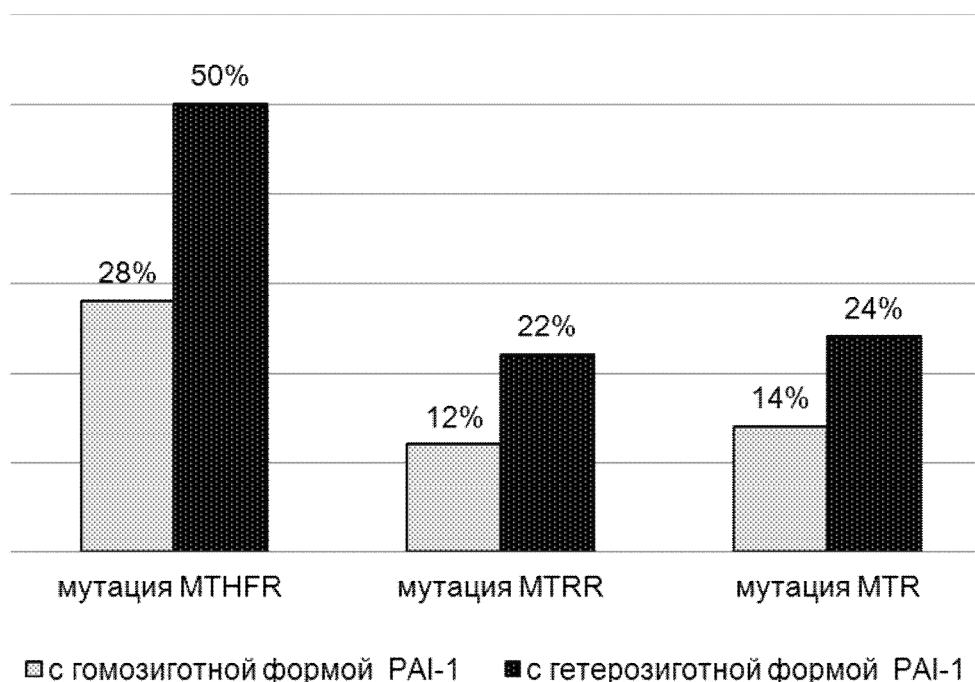


Рисунок 2. Частота встречаемости сочетаний мутаций в генах фолатного цикла и PAI-1.

в генах, кодирующих ферменты фолатного цикла. Комбинации различных форм мутаций в генах фолатного цикла представлены на рисунке 1. Сочетание трех мутаций (MTHFR, MTRR и MTR) имело место у 11 пациенток (22%), мутация одного гена (MTHFR) – у 24 (48%). Разница между данными результатами является статистически значимой ($p \leq 0.01$).

Мутация гена PAI-1 встречается у 44 (88%) женщин. При этом гетерозиготная форма встречалась почти в 2 раза чаще гомозиготной (58% и 30% соответственно, ($p \leq 0.01$)). Аналогично мутации гена MTHFR, изолированная форма наблюдалась значительно реже мультигенной (коэффициент наглядности равен 1:8 ($p \leq 0.001$)).

У всех женщин, в генотипе которых была отмечена мутация PAI-1, наряду с ней выявлялась, как минимум, одна мутация гена фолатного цик-

ла. Различные виды комбинации мутаций в генах фолатного цикла и PAI-1 представлены на рисунке 2. Приведенная ниже диаграмма демонстрирует, что достоверно чаще встречается сочетание гетерозиготных форм мутаций в генах, кодирующих синтез MTHFR и PAI-1. Данная пара мутаций отмечается у половины женщин, страдающих наследственной тромбофилией, с репродуктивными потерями в анамнезе.

Гетерозиготная форма мутации гена, кодирующего синтез фибриногена, является мультигенной, встречается у 9 пациентов (18.0 ± 5.4)

Гены, кодирующие II и V факторы свертывания, являлись нормальными гомозиготами у всех исследуемых пациенток.

Мутация гена, кодирующего тромбоцитарный рецептор к фибриногену, встречалась с частотой 16% и только в сочетании с другими мутациями

(в 100% случаях с мутацией PAI-1). В то же время, аналогично с вышеописанными мутациями, гетерозиготная форма встречалась чаще гомозиготной в 1.67 раз ($p \geq 0.05$).

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что на территории Курской области у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе наибольшую распространенность имеют мутации в генах фолатного цикла и PAI-1 (соответственно 100% и 88%). Сочетание мутаций в генах MTHFR и PAI-1 встречается у 78% женщин.

Аналогичная картина в отношении наиболее часто встречающихся мутаций была выявлена в результате исследований, проведенных в Санкт-Петербурге и Новосибирске. Но в отличие от Курской области, в популяции беременных женщин, проживающих на территории данных регионов, имели место мутации в генах Лейден и протромбина [1, 3, 7].

Исходя из полученных данных, на территории Курской области целесообразно разработать тактику ведения беременных женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, направленную на прерывание патогенетических механизмов нарушений фолатного цикла и системы гемостаза, возникающих в результате генетических мутаций MTHFR и PAI-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В., Мирашвили М.И. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. – Т. LIX, № 4. – С. 90-98.
2. Гнездилова И.В., Ахмадишина Л.З. Исследование роли гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в формировании предрасположенности к тромбофилии // Молодой ученый. – 2010. – № 1-2 (13). – С. 123-126.
3. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 4. – С. 89-95.
4. Кох Н.В., Воронина Е.Н., Пасман Н.М., Филипенко М.Л., Лифшиц Г.И. Исследование ассоциации полиморфизмов генов наследственной тромбофилии с развитием осложнений беременности // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 257.
5. Красноружских Е.А., Игитова М.Б. Генетическая предрасположенность к нарушениям гемостаза как фактор риска гестационных и перинатальных осложнений // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 60.
6. Лоскутова Т.А. Профилактика и тактика ведения беременных группы риска развития преэклампсии // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 3 (33). – С. 103-110.
7. Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А. Полиморфизм генов, состояние здоровья и системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 43-49.
8. Мубинова С.В., Михайлова И.В. Клинический случай ведения беременной с диагнозом генетическая тромбофилия // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – № 1-2. – С. 112-114.
9. Пестрикова Т.Ю., Порубова Я.П. Оценка частоты наследственных форм тромбофилий у пациенток с бесплодием, вступающих в программу вспомогательных репродуктивных технологий // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 35-38.
10. Ратильбекова Г.К., Мамедалиева Н.М. Роль тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 3. – С. 31-34.
11. Ратильбекова Г.К., Мамедалиева Н.М., Исраилова М.З. Роль гипергомоцистеинемии при синдроме потери плода и мутации С677Т метилентетрагидрофолатредуктазы // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 84-87.
12. Трифонова Е.А., Агаркова Т.А., Габитова Н.А., Габидулина Т.В., Степанов В.А. Молекулярно-генетический анализ факторов наследственной тромбофилии при гестозе // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 34-36.
13. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А., Сереброва В.Н., Бутко Ю.К., Ворожищева А.Ю., Юрьев С.Ю., Девятъярова Л.А., Минайчева Л.И., Степанов В.А. Анализ роли наследственной тромбофилии в развитии осложненного течения беременности // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 337-344.
14. Фролов А.Л., Кулавский В.А., Канева Ф.М., Кулавский Е.В. Роль врожденной тромбофилии в патогенезе несостоявшегося аборта // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 127-132.
15. Цветовская Г.А., Чикова Е.Д., Лифшиц Г.И., Кох Н.В., Шевела А.И., Воронина Е.Н., Новикова Я.В., Махотина Н.Е. Генетические факторы риска тромбофилии у женщин репродуктивного возраста в западно-сибирском регионе // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 10. – С. 72-79.