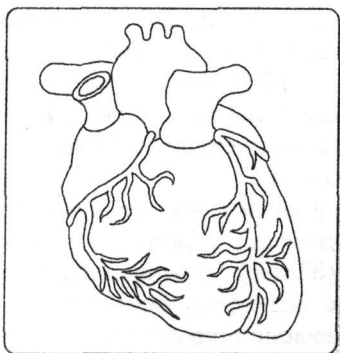




УДК 616 - 005.1 - 08 : 575.24 : 616 - 005.6

И.Г. Богданов, А.С. Богданова, Н.А. Мироманова,
Н.Н. Страмбовская, С.Н. Димова, Ю.А. Витковский

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИИ ФАКТОРА Va (ЛЕЙДЕН) НА ТЕРРИТОРИИ ЗАБАЙКАЛЬЯ

ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия",
г. Чита

Тромбоз артериальных и венозных сосудов играет значительную роль в патогенезе наиболее частых и опасных заболеваний человека.

Так, частота тромбозов артерий сердца при инфаркте миокарда составляет 40-45%. Тромбозы сосудов головного мозга определяют развитие инсультов в 75-80% случаев. Тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) обнаруживают в 16% случаев всех аутопсий. Смертность от ТЭЛА наблюдается у 1 из 1000 жителей планеты ежегодно [9]. Венозные тромбозы в общей медицинской практике регистрируют при инфаркте миокарда в 30-40% случаев, сердечной недостаточности — в 70%, инсульте — почти в 75% случаев [8]. Послеоперационные венозные тромбозы и тромбоэмболии составляют в абдоминальной хирургии 29%, в ортопедии при переломах бедра — 53%, в нейрохирургии — 29%.

Суммарная частота тромбоза вен и его осложнений в течение года составляет 1 на 1000 чел. и в настоящее время является основной причиной смерти и инвалидизации в популяции [1, 2, 5, 7]. По данным ВОЗ (1997), эта патология ежегодно уносит жизни около 14 млн чел.

Установлено, что около 70% всех случаев венозного тромбоза обусловлено генетическими факторами, т.е. наследственной предрасположенностью (первичной тромбофилией), на фоне которой приобретенные факторы играют провоцирующую роль [3-5]. Однако истинная распространенность наследственных тромбофилий неизвестна. К настоящему времени описание генетических дефектов, формирующих тенденцию к тромбозу, не завершено. В различных регионах мира тромбофилии могут иметь разный уровень распространенности и заболеваемости. Это может быть связано с расовыми генетическими различиями или фенотипической экспрессией заболевания, вызванной изменением факторов окружающей среды [6]. В связи с вышесказанным, изучение распространенности тромбофилий в популяции имеет важное значение для прогнозирования, диагностики, лечения и своевременной профилактики тромбозов.

Целью нашего исследования явилось выявление резистентности Va-фактора к активированному протеину С (APC-резистентность) и частоты мутаций G₁₆₉₁-А в гене Va-фактора свертывания крови (FVL) в популяции Забайкалья.

Материалы и методы

В работе с людьми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией все-

Резюме

Впервые выявлена частота мутации Лейден среди здорового населения Забайкалья. Показано, что APC-резистентность встречается в 3,7% случаев среди практически здорового населения, в то время как мутация Лейден выявляется лишь в 3,5%.

I.G. Bogdanov, A.S. Bogdanova, N.A. Miromanova,
S.N. Dimova, N.N. Strambovskaya, Y.A. Vitkovsky

FREQUENCY OF LEIDEN MUTATION AMONG HEALTHY RESIDENTS OF TRANSBAIKALIA

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

For the first time frequency of Leiden mutation among healthy residents of Transbaikalia has been registered. APC-resistance has been found to occur in 3,7% cases, Leiden mutation has been revealed in 3,5% of cases.

мирной медицинской ассоциации (Word Medical Association Declaration of Helsinki, 1964).

Мы обследовали 1000 чел. контрольной группы в возрасте от 1 мес. до 70 лет, проживающих в г. Чите, Читинской области и Агинском автономном округе. Среди них было 797 русских (489 женщин и 308 мужчин) и 203 бурят (139 женщин и 64 мужчины) (табл. 1).

Диагностику резистентности Va-фактора к APC проводили коагулологическим методом с использованием реактивов фирмы "Технология-Стандарт" (Россия). Коагуляцию плазмы регистрировали с помощью коагулометра "Behring-Fibrmtimer" (Австрия). Резистентность оценивали по формуле:

$$NR = C1 \cdot B2 / C2 \cdot B1,$$

где NR — нормализованное отношение, C1 — время коагуляции дефицитной плазмы по V-фактору без активации протеина С (PC), C2 — время коагуляции дефицитной плазмы по V-фактору с активированным PC, B1 — время коагуляции исследуемой плазмы без активации PC, B2 — время коагуляции исследуемой плазмы с активацией PC. Положительным результатом считали пробы с NR меньше 0,8.

Определение мутации G₁₆₉₁-А (FL-Лейден) в гене коагуляционного фактора V [11] осуществляли при помощи ПЦР-реакции с использованием праймеров фирмы "Сибэнзим" (г. Новосибирск). При отсутствии

Таблица 1

Структура обследованных лиц контрольной группы

Возраст, лет	Русские		Буряты		Всего
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	
1 мес. - 9 лет	72	67	6	4	149
10-19	184	104	59	28	375
20-39	196	101	64	24	385
40-59	28	28	8	7	71
Старше 60	9	8	2	1	20
Всего	489	308	139	64	1000
Итого	797		203		

Таблица 2

Встречаемость APC-резистентности и мутации FVL у мужчин и женщин русского населения

Группа		Женщины (n=489)	Мужчины (n=308)	Всего
APC	N	17	13	30
	n	0,035	0,042	0,038
FVL	N	16	12	28
	n	0,033	0,039	0,035

Примечания. N — число наблюдений, n — частота признака.

Таблица 3

Встречаемость APC-резистентности и мутации FVL среди мужчин и женщин бурятского населения

Группа		Женщины (n=489)	Мужчины (n=308)	Всего
APC	N	3	4	7
	n	0,022	0,062	0,034
FVL	N	3	4	7
	n	0,022	0,062	0,034

Примечания. N — число наблюдений, n — частота признака.

мутации FV Лейден амплификат сохраняет свой первоначальный размер (241 п.н.), при наличии мутации в обоих аллелях (гомозигота по мутации FV Лейден) амплификат рестрицируется на два фрагмента в 210 и 31 п.н. У гетерозигот на геле выявляются два бэнда: один размером 241 п.н. (за счет нормального аллеля) и второй размером 210 п.н. (за счет мутировавшего аллеля).

Частоту распространения APC-резистентности определяли как процент встречаемости признака в коагулологическом тесте среди здорового населения. Частоту мутации гена оценивали по проценту выявляемости у лиц аномальной последовательности ДНК.

Результаты исследования

Установлено, что отклонения от нормы в системе протеина С встречаются с разной частотой у русского и бурятского населения, проживающего в Забайкалье. Так, резистентность Va-фактора к активированному протеину С обнаружена у 37 чел. (табл. 2). Среди рус-

ского населения она выявлена у 30 чел., что составило 3,7%. На долю женщин приходилось 17 случаев (3,4%), на долю мужчин — 13 случаев (4,2%).

Среди бурятского населения эта аномалия выявлена у 7 чел. (3,4%): 3 случая у женщин (2,1%) и 4 случая у мужчин (6,2%) (табл. 3).

Однако генетический анализ показал, что среди лиц, имеющих резистентность Va-фактора к активированному протеину С (37 чел.), мутация Лейден выявляется в 35 эпизодах. Все случаи подтверждения генетического дефекта носили гетерозиготный характер. Среди русского населения из 30 чел., имевших APC-резистентность, лишь у 28 чел. обнаружена мутация Лейден, в то время как среди бурят, имеющих резистентность Va-фактора, данная аномалия обнаружена во всех случаях. Мы не обнаружили мутацию Лейден в двух случаях у пожилых лиц, имевших APC-резистентность.

Можно предположить, что у пожилых людей выявляемость APC-резистентности в коагулологическом тесте выше, чем методом ПЦР, и, вероятно, это связано с иными причинами, влияющими на коагуляцию плазмы.

Известно, что на долю тромбофилии, обусловленной APC-резистентностью, у лиц молодого и среднего возраста приходится в разных популяциях от 20 до 52% всех тромбозов [3-5, 7, 9]. По данным группы российских исследователей, мутация FV (Лейден) в западных регионах России составляет 3,2% в популяции, в то время как по остальным регионам подобных исследований не проводилось [7]. По сравнению с популяциями на Западе России, у жителей Забайкалья частота гена FV (Лейден) несколько выше и составляет 3,5%.

Выводы

1. Полученные нами данные свидетельствует о более высокой встречаемости мутации FV (Лейден) в забайкальской популяции (3,5%) по сравнению с известными российскими регионами, где проводились аналогичные исследования.
2. Мутация Leiden чаще выявляется у мужчин (4,3%), чем у женщин (2,7%).

Литература

1. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н. и др. // Вестник РАМН. 1997. №2. С. 39-44.
2. Баркаган З.С. // Проблемы гематологии и переливания крови. 1996. №3. С. 5-15.
3. Баркаган З.С. // Проблемы гематологии и переливания крови. 2002. №1. С. 6-7.
4. Бертина Р.М. // Вестник РАМН. 1997. №1. С. 15-23.
5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000. 364 с.
6. Лейн Д.А. // Вестник РАМН. 1997. №1. С. 47-50.
7. Папаян В.А., Кобилянская А.М., Шейдина С.С. и др. // Терапевт. архив. 2001. № 7. С. 47-51.
8. Патрушев Л.И. // Биохимия. 2002. №1. С. 40-56.
9. Dahlback B. // Haemostasis. 1996. Vol. 26, P. 301-314.

