

Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В.

## Генетические тромбофилии: типичные ошибки и заблуждения в клинической практике

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Kugryavtseva E.V., Kovalev V.V.

### Genetic thrombophilia: typical errors and misconceptions in clinical practice

#### Резюме

С целью выявления наиболее распространенных ошибок в клинической практике, касающихся генетической тромбофилии, было проведено анонимное анкетирование 25 врачей акушеров-гинекологов из г. Екатеринбурга и Свердловской области. Было установлено, что несмотря на активное использование исследований на полиморфизмы в генах тромбофилии, значительная часть акушеров-гинекологов затрудняется с интерпретацией полученных данных и плохо представляет, какие рекомендации следует дать по результатам генетического тестирования. В статье представлены основные заблуждения практикующих врачей, касающиеся данной темы.

**Ключевые слова:** тромбофилия, генетический полиморфизм, лейденовская мутация, протромбин

#### Summary

In order to identify the most common errors in clinical practice regarding inherited thrombophilia an anonymous survey of 25 obstetricians and gynecologists from Ekaterinburg and the Sverdlovsk region was conducted. It was found that in spite of the active use of research on polymorphisms in thrombophilia genes, for significant portion of Obstetricians and Gynecologists it is difficult to interpretate the data of this examination and to give recommendations on the results of genetic testing. The article presents the main misconceptions concerning this topic.

**Key words:** thrombophilia, genetic polymorphism, Leiden mutation, prothrombin

#### Введение

Генетическое тестирование в настоящее время считается одним из наиболее перспективных направлений развития медицины. В акушерской практике наибольшее распространение в последнее время получили исследования на так называемые «гены тромбофилии», поскольку состояние свертывающей системы крови является универсальным патогенетическим механизмом, определяющим функционирование всех органов и систем. Причем, согласно современным представлениям, при беременности система гемостаза приобретает особое звучание, являясь фактором инициирующим формирования большинства типичных осложнений в ее течении [1, 2].

Главная проблема исследования на генетическую предрасположенность в настоящее время заключается в том, что возможности диагностики превышают возможности действий (лечить или принимать профилактические меры). Множество различных клиник и медицинских центров проводят тестирование на «гены тромбофилии», однако специалистов, способных расшифровать данный анализ и дать рекомендации, немного. Необходимо исправлять данную ситуацию, проводить

обучение врачей, поскольку способность разобраться в полученной генетической информации, адекватно оценить полученные результаты, принять обоснованное решение о целесообразности назначения корректирующего лечения или профилактики возможных осложнений становится основополагающей составляющей работы врача-клинициста [1].

#### Материалы и методы

На кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ПП Уральского государственного медицинского университета было проведено анонимное анкетирование 25 практикующих врачей из Екатеринбурга и Свердловской области, включающее в себя вопросы, касающиеся показаний для тестирования на «генетическую тромбофилию», интерпретации полученных данных и последующих за результатами анализа назначений.

#### Результаты и обсуждение

По результатам опроса были выявлены типичные ошибки, которые совершаются врачами при интерпретации результатов молекулярно-генетического тестиро-

вания на наличие полиморфизмов в генах тромбофилии и принятии тактических решений на основании данных результатов.

88% опрошенных считают, что диагноз «Генетическая тромбофилия» можно поставить при наличии любых полиморфизмов в генах плазменных факторов свертывания, генах рецепторов тромбоцитов или генах фолатного цикла.

Согласно международным рекомендациям к генетическим тромбофилиям относятся: врожденный дефицит естественных антикоагулянтов (протеина С, протеина S или антитромбина), мутация фактора V (Лейден), мутация фактора II (протромбина), гомозиготная мутация MTHFR C677T (метилентетрагидрофолатредуктазы), повышение активности или количества VIII фактора свертывания, а также редкие причины (дисфибриногенемия, дефицит факторов XI, XII, кофактора гепарина II, плазминогена)[3, 4]. Отечественные рекомендации несколько отличаются от международных. Национальное руководство по акушерству 2015 года к наследственным тромбофилиям относит дефицит протеина С, дефицит протеина S, врожденный дефицит антитромбина III, мутация фактора V (лейденовская мутация), мутация g20210a в гене протромбина (FII), полиморфизм 4g/4g в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI 1) [5]. Дефицит протеина С или S, а также врожденный дефицит антитромбина III проявляются в детском или молодом возрасте, и при диагностике этих состояний проводится не молекулярно-генетическое тестирование, а непосредственное определение уровня протеина С, протеина S и антитромбина III крови. При генетическом тестировании из выше перечисленных причин выявляются мутации фактора II (g20210a) и фактора V (Leiden), мутация гена PAI1 5g/4g. Существует и множество других полиморфизмов в генах тромбофилии (среди которых полиморфизмы в генах фибриногена, тканевого активатора плазминогена, рецепторов тромбоцитов и другие), однако каждый из них самостоятельно незначительно повышает риск тромбозов[3, 4]. Поэтому даже при наличии большого количества полиморфизмов в этих генах, диагноз «тромбофилия» можно поставить только при наличии у пациента тромботического анамнеза и изменений в лабораторных показателях, свидетельствующих о нарушении свертываемости.

Непонимание, какие полиморфизмы являются значимыми и позволяют поставить диагноз «Генетическая тромбофилия», а какие широко распространены и не имеют существенного значения, приводит к гипердиагностике данного состояния и ошибкам при назначении терапии.

40% респондентов считают, что любые полиморфизмы в генах тромбофилии являются показанием для назначения тромбопрофилактики при беременности. При этом 32% полагают, что наиболее эффективной тромбопрофилактикой при беременности являются низкие дозы аспирина.

В «Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТО» среди по-

казаний для проведения фармакологической тромбопрофилактики при беременности указаны гомозиготная мутация FV (Лейден), гомозиготная мутация FII G20210A и комбинация гетерозиготных мутаций FV и FII [6]. При наличии других полиморфизмов вопрос решается индивидуально в зависимости от данных анамнеза, сопутствующих факторов риска и лабораторных показателей. Методом выбора для проведения фармакологической тромбопрофилактики при беременности являются низкомолекулярные гепарины[3, 4, 6].

36% считают, что гомозиготная мутация Лейден является сублетальной, и что носители данной мутации умирают в раннем детском возрасте вследствие тромботических осложнений.

Данное утверждение неверно. Риск тромбоза при гомозиготной мутации Лейден действительно значительно превышает общепопуляционный. Например, при беременности и гомозиготном носительстве Лейденовской мутации риск тромбоза составляет около 17%, если пациентка уже имеет отягощенный по тромбозамболическим осложнениям личный или семейный анамнез [3]. Однако на сегодняшний день известно, что данный генотип совместим с нормальной жизнью в постнатальном периоде, и в некоторых случаях носитель может даже не иметь тромботического анамнеза и мутация выявляется случайно (особенно, если отсутствуют дополнительные факторы риска)[1].

32% врачей предполагают, что необходимо проводить анализ на «генетическую тромбофилию перед назначением комбинированной гормональной контрацепции или заместительной гормональной терапии».

Согласно международным и российским рекомендациям рутинный скрининг на генетическую тромбофилию при подборе контрацепции не целесообразен вследствие редкой встречаемости значимых тромбогенных мутаций и высокой стоимости исследования [7]. Показанием для проведения молекулярно-генетического тестирования на генетическую тромбофилию в этой ситуации является наличие родственника первой линии, имеющего тромботический анамнез (сама по себе наследственность, отягощенная по тромбозу глубоких вен или ТЭЛА – это 2 категория приемлемости комбинированной гормональной контрацепции). При тромбозе или ТЭЛА в анамнезе гормональная контрацепция противопоказана в любом случае (4 категория приемлемости), независимо от результата анализа, поэтому практической пользы от него не будет. Исключение составляет тромбоз в анамнезе, спровоцированный такими факторами как длительная иммобилизация, большое хирургическое вмешательство, множественная травма. При назначении заместительной гормональной терапии данное исследование требуется еще реже, поскольку пациентки, которые обращаются с целью назначения ЗГТ находятся в более старшем возрасте, и решение о возможности приема гормональных средств у них как правило можно принять на основании данных анамнеза.

68% опрошенных утверждают, что наличие полиморфизма MTHFR является показанием для назначения повышенных доз фолиевой кислоты.

При наличии полиморфизма MTHFR C677T снижена активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (на 35% при гетерозиготном носительстве и на 70% при гомозиготном носительстве) [2]. Данный фермент переводит фолиевую кислоту в ее активную форму (метафолин), а недостаток активной формы фолиевой кислоты является причиной гипергомоцистеинемии, являющейся фактором риска тромбофилических осложнений. Однако, во-первых, само по себе носительство полиморфизма не является показанием для назначения терапии, а требует контроля уровня гомотеина и концентрации фолатов в плазме крови. Во-вторых, при наличии полиморфизма MTHFR C677T повышение доз фолиевой кислоты патогенетически не обосновано – при отсутствии фермента МТГФР в достаточном количестве происходит выведение из организма неметаболизированных форм фолатов в неизменном виде. Следует помнить, что верхним допустимым уровнем потребления фолиевой кислоты является 1000 мкг/сут [8]. Исходя из знаний о процессах метаболизма фолиевой кислоты, более оправдано при дефиците МТГФР назначение активных форм фолиевой кислоты – метафолина (единственный витаминный комплекс, зарегистрированный в России, со-

державший метафолин, это Фемиброн Наталкер). Частичная замена фолиевой кислоты на биологически активный метафолин позволяет снизить частоту осложнений беременности, ассоциированных с повышенным уровнем гомотеина. Суммарная доза фолатов при этом не должна превышать 400 мкг [8, 9].

### Заключение

Таким образом, на сегодняшний день несмотря на активное использование практикующими врачами исследования на полиморфизмы в генах тромбофилии, значительная часть врачей акушеров-гинекологов не знает показаний к молекулярно-генетическим исследованиям, затрудняется с интерпретацией полученных данных и плохо представляет, какие рекомендации следует дать по результатам генетического тестирования. ■

*Кудрявцева Е.В., к.м.н., Ковалев В.В., профессор, Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПП, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Кудрявцева Е.В. Адрес для переписки: 620028 г. Екатеринбург, ул. Пенина, 3, e-mail elenavladpopova@yandex.ru*

### Литература:

1. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Генетически детерминированные тромбофилии в акушерстве и гинекологии: методические рекомендации для врачей. Екатеринбург: Печатный дом «Ажур»; 2015.
2. Баранов В.С., ред. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: ООО «Издательство Н-Л»; 2009.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118: p. 730–740.
4. Bates S.M., Greer I.A., Padinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy: American college of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (9th edition). *Chest.*; 2012; 2 (141): e691S-736S.
5. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
6. Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Белокриницкая Т.Е. и др. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Москва, 2014.
7. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Вартапетова Н.В. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Москва, 2012.
8. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. 2008.
9. Сандакова Е.А., Гостева Е.О. Влияние препаратов фолиевой кислоты на течение и исход беременностей у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2012; 6 (11): с. 82-86.