

Частота мутаций генов плазменного звена гемостаза у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе

Ковалев В.В., д.м.н., проф., директор ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург
Третьякова Т.Б., к.м.н., старший научный сотрудник отдела генетических исследований ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург
Сударикова Е.Г., к.м.н. и.о. руководителя научного отделения экологической репродуктологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург
Кудрявцева Е.В., врач акушер-гинеколог ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

The frequency of mutations of hemostasis plasmic link genes possessed by women with miscarriage of pregnancy in the anamnesis

Kovalev V.V., Tretyakova T.B., Sudarikova E.G., Kudryavtseva. E.V.

Резюме

Целью исследования явилось выяснение частоты встречаемости различных мутаций генов, кодирующих факторы системы гемостаза (наследственных тромбофилий) у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и выявление наиболее значимых мутаций в генезе привычной потери беременности. В исследование были включены 2 группы женщин: группа с привычным невынашиванием беременности и группа, имеющая лишь один случай невынашивания в анамнезе. Всем женщинам был проведен молекулярно-генетический анализ аллельных полиморфизмов (мутаций) в генах, кодирующих ряд факторов гемостаза. В группе с привычным невынашиванием достоверно выше частота сочетанных мутаций генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. Целесообразно обследование женщин с невынашиванием беременности в анамнезе на наличие мутации в генах, кодирующих факторы гемостаза для определения прогноза в отношении последующих беременностей.

Ключевые слова: невынашивание беременности, наследственные тромбофилии.

Summary

The main goal of the research is to investigate the frequency of various mutations of genes which code the factors of hemostasis system (hereditary thrombophilia) possessed by women with pregnancy miscarriage in anamnesis and to reveal the most pronounced mutations in the genesis of customary interruption of pregnancy. Two groups of women have been included in the investigation, a group with customary miscarriage and a group with only one case of pregnancy miscarriage in the anamnesis. A molecular-genetic analysis of allelic polymorphisms (mutations) coding a number of hemostasis factors has been carried out for every woman. In the group with customary miscarriage the frequency of the combined mutations of genes associated with the risk of thrombophilia development is reliably higher. It is advisable to investigate women with pregnancy miscarriage in the anamnesis in order to reveal mutations of genes which code the hemostasis factors in order to determine the prognosis of further pregnancies.

Key words: pregnancy miscarriage,

Введение

Потеря беременности – это важная проблема современного акушерства. 15-20% желанных беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами или гибелью эмбриона. Естественно, что женщину, пережившую потерю беременности интересует прогноз в отношении последующих беременностей. Для определения этого прогноза и профилактики повторных случаев не-

вынашивания назначается много анализов и исследований. Однако, к сожалению, при обычном обследовании после спонтанного прерывания беременности, чаще всего включающем в себя обследование на инфекции, определение уровня гормонов в крови и УЗИ органов малого таза, часто не выявляется никаких причин неудачного исхода беременности, и при этом и следующую беременность женщине нередко не удается выносить. Риск невынашивания беременности после одного выкидыша или регресса беременности составляет 13-18% [1].

В настоящее время появляется все больше данных о генетической предрасположенности к невынашиванию беременности. Особую роль в этом играют наследственные формы тромбофилии [2,3]. По данным различных ав-

Ответственный за ведение переписки -
Кудрявцева Елена Владимировна.
620146, г. Екатеринбург, ул. Постовского, 17-3.
Elenavladpova@yandex.ru

Таблица. Частота гетерозигот и мутантных гомозигот генов тромбофилии в исследуемых группах.

Мутация гена	I группа (ПНБ) n=28			2 группа (I невынашивание в анамнезе) n=27		
	Гетерозигота	Мутантная гомозигота	всего	Гетерозигота	Мутантная гомозигота	всего
PAI1	14 (50%)	8 (28,5%)	22 (78,5%)	13 (48,1%)	10 (37%)	23 (85,1%)
FGB*	5 (17,8%)	4 (14,2%)	9 (32,1%)	2 (7,4%)	-	2 (7,4%)
FVII*	9 (32,1%)	-	9 (32,1%)	2 (7,4%)	-	2 (7,4%)
FV	-	-	-	1 (3,7%)	-	1 (3,7%)
FII	-	-	-	1 (3,7%)	-	1 (3,7%)

*достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$.

торов, генетические формы тромбофилии среди причин привычного невынашивания беременности составляют 10-30%.

При большинстве форм наследственных тромбофилий нет повышения свертываемости в общих коагуляционных тестах, а, наоборот, эти показатели остаются нормальными или даже сниженными. Клинические проявления отмечаются именно во время беременности в виде различных акушерских осложнений, тромбозов и неблагоприятных исходов беременностей, что связано с особенностями гемостаза при физиологически протекающей беременности.

Заподозрить наследственную (генетически обусловленную) тромбофилию можно при сборе анамнеза (инфаркты, инсульты, тромбозы, тромбофлебиты, невынашивание беременности в анамнезе у самой женщины или у родственников).

В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на выявление роли наследственных тромбофилий в структуре репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Накопленные на сегодняшний день клинические данные и результаты многих исследований позволяют выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности.

Однако до сих пор нет однозначных данных о частоте встречаемости и роли различных аллельных полиморфизмов (мутаций) генов различных факторов гемостаза при привычном невынашивании беременности. Также спорным остается вопрос, требуется ли определение возможного носительства мутаций в генах, кодирующих факторы системы гемостаза у женщин, имеющих в анамнезе лишь один случай потери беременности.

Целью настоящего исследования явилось выяснение частоты встречаемости аллельных полиморфизмов (мутаций) генов некоторых факторов гемостаза у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и выявление наиболее значимых мутаций.

Материалы и методы

Обследовано 55 женщин в возрасте от 22 до 37 лет с невынашиванием беременности в анамнезе. Первую

группу составили 28 женщин с привычным невынашиванием (имеющие в анамнезе 2 или более случаев самопроизвольных выкидышей или регрессов беременности в первом триместре). Во вторую группу вошли 27 женщин, имеющие в анамнезе только 1 случай невынашивания беременности в анамнезе.

Всем женщинам было выполнено молекулярно-генетическое типирование ряда факторов гемостаза. Определяли следующие варианты полиморфизмов (мутаций):

- мутация в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: -675 5G4G);
- мутация в гене коагуляционного фактора VII (F VII: R5353Q (10976G>A));
- мутация Лейден (FV: R506Q(1691 G>A));
- мутация в гене протромбина (FII: G20210A);
- мутация в гене фибриногена (FGB:- 455 G>A).

Для оценки достоверности различий в исследуемых группах использовался критерий χ^2 .

Результаты исследования

Частота носительства аллельных полиморфизмов (мутаций) генов плазменных факторов гемостаза в исследуемых группах представлена в таблице.

По частоте встречаемости мутаций в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: -675 5G4G) существенных различий в исследуемых группах не выявлено. Мутации G20210A в гене протромбина и мутация Лейден, представляющие наибольший риск для беременности, встречаются крайне редко, для оценки их недостаточен размер выборки. Обращает на себя внимание более высокая частота мутации в гене фибриногена (FGB: 455 G>A) в первой группе. При этом 20,8% женщин данной группы имеют гомозиготный по А-аллелю генотип, тогда как во второй группе все носители А –аллеля являются гетерозиготами. Также в первой группе отмечена более высокая частота носительства А –аллеля при исследовании полиморфизма R5353Q G>A) в гене коагуляционного фактора VII. Считается, что данная мутация имеет протективный характер (то есть наличие А –аллеля в генотипе снижает вероятность невынашивания беременности) [2]. Однако, чтобы оценить достоверность разли-

чий по частоте встречаемости и роли данного полиморфизма также требуется большее число исследований.

Кроме частоты встречаемости отдельных полиморфизмов оценивалась также частота их сочетаний (наличие у одной женщины двух и более вариантов мутаций). В первой группе сочетанные мутации были выявлены у 12 (42,8%) женщин, а во второй группе лишь у 4 (14,8%) женщин. $\chi^2=5.23$, что позволяет отклонить нулевую гипотезу, то есть различия между группами достоверны.

Обсуждение

В результате обследования у пациенток было выявлено 69 мутаций указанных генов, причем у 16 из них - комбинации двух и более вариантов мутаций.

Наиболее часто встречались полиморфизмы (мутации) PAI-1: -675 5G4G) в гене ингибитора активатора плазминогена, FGB: 455 G>A в гене фибриногена и F VII:R5353Q в гене коагуляционного фактора VII.

Полиморфизм -675 4G/5G SERPINE1 (PAI - 1) в гене ингибитора активатора плазминогена сопровождается повышенной экспрессией гена и повышением уровня PAI - 1 в крови. В результате снижается активность тромболитической системы и повышается склонность к тромбозам.

Полиморфизм -455 G>A в гене FGB приводит к хронически повышенной экспрессии гена и повышению уровня фибриногена в крови, что способствует увеличению вероятности образования тромбов.

Носительство A - аллелей при исследовании полиморфизм R5353Q в гене коагуляционного фактора VII в обеих группах обследованных женщин не подтверждает протективного эффекта мутации, ассоциированной с пониженными уровнями фактора VII в крови, что соответствует понижению риска тромбозов, инфарктов и инсульта.

Таким образом, можно предположить, что поли-

морфизмы (мутации), обуславливающие наследственную тромбофилию, могут приводить к привычному невынашиванию беременности, через дефекты имплантации плодного яйца или недостаточную глубину инвазии трофобласта.

Сочетание двух и более мутаций генов плазменного звена гемостаза повышает вероятность повторных случаев невынашивания. Анализ полученных данных показал, что именно наличие сочетанных мутаций наиболее значимо в отношении прогнозирования исхода последующих беременностей. В проведенных нами исследованиях доля женщин первой группы, имеющих сочетанные мутации, достоверно выше.

Для того чтобы оценить роль отдельных мутаций требуется дальнейшее исследование с увеличением объема выборки.

Вероятно, что повышает риск невынашивания наличие мутации в гене фибриногена. Исходя из данных, полученных при настоящем исследовании, возможно что и мутации FVII неблагоприятна в отношении исхода беременностей, хотя это и противоречит результатам других исследований, где говорится, что данная мутация риск невынашивания напротив снижает.

Выводы

1. Исследование на носительство аллельных полиморфизмов (мутаций) в генах плазменных факторов гемостаза может быть рекомендовано женщинам, имеющим в анамнезе невынашивание беременности, для определения прогноза в отношении исхода последующей беременности.

2. Наибольшее значение при прогнозе исхода последующих беременностей после случая самопроизвольного прерывания не хромосомной этиологии имеет сочетание 2х и более мутаций генов плазменного звена гемостаза. ■

Литература:

1. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. Русский медицинский журнал, том 11, №1 (173), 2003, с.3-6.
2. Никитина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры невынашивания беременности и плацентарной недостаточности. Автореферат диссертации. Москва, 2007.
3. Зогова Н.В., Казьмина Н.В., Маркова Е.В., Полстяная Г.Н., Малахова Н.А., Новосельцева А.В. Диагностика генетических факторов невынашивания беременности. Вестник Новосибирского государственного университета, том 5, №3, 2007, с. 12-15.