

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕРИОДЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ

Баранов Д.А., Ковтун О.П., Кузнецов Н.Н., Львова О.А., Пряхина О.П., Патракова Ю.А.

Кафедра педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,
ГУЗ Областная детская клиническая больница №1, г. Екатеринбург

Актуальность...Одной из приоритетных задач современной медицины является осуществление индивидуального и превентивного подхода к лечению большинства заболеваний человека. Благодаря развитию молекулярной медицины, основанной на данных о структуре генома, появилась возможность коррекции патологических процессов у конкретного человека с учетом его уникальных особенностей. Накопленные данные свидетельствуют о том, что значительное число болезней имеют многофакторную природу, развитие которых определяется взаимодействием совокупности, как врожденных, так и обусловленных средой причин. В основе данных заболеваний, как правило, лежат однонуклеотидные полиморфизмы геномной ДНК, определенные сочетания которых обуславливают степень риска развития патологии. Среди активно изучаемой многофакторной патологии, нарушения гемостаза, в том числе генетически детерминированная тромбофилия, вызывает все больший интерес не только у исследователей, но и у практикующих врачей. Установление взаимосвязи тромбофилии с различными тромботическими и нетромботическими эффектами определяет особенности диагностического и лечебного подхода к пациентам, являющимися ее носителями. Данная проблематика актуальна и для педиатрической практики.

Цель исследования – оценить представленность генетических полиморфизмов системы гемостаза и фолатного цикла среди детей, перенесших критические состояния в периоде новорожденности.

Пациенты и методы. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени было обследовано 33 ребенка, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в 2010–2011 гг. Все дети являлись недоношенными, родившиеся в срок 25–35 недель гестации. Для оценки риска развития тромбофилии проведено типирование полиморфизмов восьми генов, ответственных за функционирование разных звеньев свертывающей системы крови и четырех генов, обеспечивающих работу ферментов фолатного цикла. Исползованные препараты ДНК получены из цельной крови или буккального эпителия. Критерий включения в исследование – недоношенность в сочетании с выраженными процессами дезадаптации в неонатальном периоде.

Результаты.

У всех обследованных детей были выявлены те или иные тромбофильные аллели генов системы гемостаза и фолатного цикла. Количество полиморфизмов варьировало от 3 до 6 ($4,7 \pm 1,1$). Известно, что обладатели четырех и более тромбофильных полиморфизмов имеют выше шансы оказаться в группе высокого риска по реализации мультифакториальной патологии.

Среди новорожденных выявлено по два носителя гетерозиготного варианта гена FV: 1691 G>A (Лейден мутация) и гена протромбина FII: 20210 G>A (6,0% и 6,0%, соответственно),

которые связывают с наиболее тяжелыми тромбофильными эффектами. Клинически артериальных и/или венозных тромбозов у этих младенцев зафиксировано не было.

Частота выявления полиморфизма гена фибриногена FI: 455 G>A составила 30,3%; все новорожденные являлись носителями только гетерозиготного генотипа 455GA. Мутация гена FXIII: 103 G>T обнаружена у трети обследованных пациентов (30,3%), в том числе гомозиготный генотип 103 GT определен у 3%, а гетерозиготный генотип – у 27,3% новорожденных. Полиморфизм гена проконвертина (FVII) был представлен гетерозиготным аллелем 10976GA с частотой 12,1%.

Частота выявления аллеля T гена ITGA2 составила 48,5%, гомозиготный генотип 807TT встречался в два раза реже гетерозиготного генотипа 807CT (15,2% и 33,3%, соответственно). Частота выявления полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора ITGB3 была близка частоте встречаемости аллеля T гена ITGA2 (45,5%), гомозиготный вариант аллеля 1565CC унаследовали всего 6%, гетерозиготный вариант 1565TC – 39,4% новорожденных. Обследование выявило, что носителями однонуклеотидной замены гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1: 675 являлись 57,6% младенцев, в том числе генотип 4G4G определили у 27,3%, генотип 5G4G – у 30,3% детей.

Частота мутации гена MTHFR 677 среди обследованных детей составила 51,5%. Генотип 677TT, носительство которого в наибольшей степени связывают с развитием гипергомоцистеинемии, был обнаружен у 12,1% новорожденных. Гетерозиготный вариант аллеля 677CT был представлен в 39,4% случаев. Другим вариантом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298. Это приводит к замене аминокислотного остатка глутаминовой кислоты на аланина в регуляторном домене фермента. Полиморфизм A1298C также характеризуется снижением активности MTHFR, однако, в менее выраженной степени. Частота выявления мутации MTHFR1298 среди детей составила 63,3%, в том числе гомозиготные носители тромбофильного аллеля 1298CC составили 12,1%, гетерозиготные – 51,5%.

Реже всего определяли полиморфный ген фермента метионинсинтазы (MTR). Среди обследованных пациентов вышеуказанный дефект был обнаружен у 39,4% обследованных младенцев. Генотип 2756GG обнаружен у 6% новорожденных. Гетерозиготный аллель 2756GA выявлялся среди детей с частотой 33,3%.

Ген фермента метионинсинтазы редуктазы (MTRR) картирован на пятой хромосоме. Участвует в восстановлении активности фермента MTR. Дефект гена MTRR66 выявлялся чаще всего с частотой 84,8%. Гомозиготное носительство (51,5%) преобладало над гетерозиготным; в свою очередь, гетерозиготный вариант аллеля 66AG был определен у 33,3% детей.

Заключение. Наличие полиморфных аллелей может стать базой для реализации как тромботических, так и нетромботических эффектов у новорожденных детей. Наиболее клинически значимые мутации II и V факторов свертывания крови в комбинации с другими полиморфизмами требуют мониторинга фенотипирования на протяжении всей жизни, особенно в критические этапы становления организма (периоды неонатальной адаптации, вакцинации, ростовых скачков, пубертатных перестроек, беременности и т.д.).

Частота встречаемости полиморфных аллелей генов ферментов, отвечающих за работу фолатного цикла, среди обследованных нами пациентов выше популяционных данных, представленных в литературе. Носителям полиморфных сочетаний генов ферментов фолатного цикла рекомендуется определение концентрации гомоцистеина в плазме крови.

Необходимо продолжить накопление данных по распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием тромбофилии, среди различных возрастных групп детской популяции, с последующим установлением степени их вовлеченности в различные патологические процессы.