

К.А. Комлева – студент

Ю.А. Стяжкина – ассистент

Н.Б. Поletaева – кандидат медицинских наук, ассистент

И.Ф. Гришина – доктор медицинских наук, профессор

Т.О. Бродовская – доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

L.V. Mamismedashvili - student

A.V. Sakhno – student

К.А. Komleva – student

Yu.A. Styazhkina – Department assistant

N.B. Poletaeva – Candidate of Sciences (Medicine), Department assistant

I.F. Grishina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

T.O. Brodovskaya – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

УДК: 616.151.5:575

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ ФАКТОРА V (G1691 A) И ФАКТОРА FII (G 20210A) НА РАЗВИТИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Екатерина Сергеевна Махнач¹, Светлана Александровна Ходулева²

^{1,2}УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Гомель, Беларусь

¹makhnach/ekaterina@yandex.by

Аннотация

Введение. В статье рассмотрены проблемы наследственных тромбофилий (НТФ) и их влияние на риск возникновения тромбозов. **Цель исследования** - оценить роль наследственных тромбофилий в развитии тромбоэмболических осложнений. **Материалы и методы.** Проведен анализ генетических полиморфизмов системы гемостаза у 580 пациентов в возрасте от 3–х месяцев до 81 года. Из них 514– женщины, мужчины –49 пациентов. Особое внимание уделено наследственным тромбофилиям высокого риска: мутация гена протромбина (FII G 20210A) и Лейденская мутация (FVG1691A). **Результаты.** Всего из группы наблюдения выявлено 103 пациента (17,8%) с наследственной тромбофилией: Лейденская мутация – 52 пациента (50,5%) и мутация гена протромбина – у 50 пациентов (48,5%). Превалировал гетерозиготный вариант. Средний возраст пациентов с мутацией FII составил 37,9 лет, а с FV – 33,9 лет (от 8 до 50 лет). Клиническими проявлениями наследственных тромбофилий явились: невынашивание беременности (23,3%), тромбоэмболия легочной артерии (21,4%). **Обсуждение.** Среди наследственных тромбофилий высокого риска особого внимания заслуживают Лейденская мутация и мутация гена протромбина G20210A. Риск тромбозов при этих мутациях повышается в 10 — 80 раз, в зависимости от варианта мутации. Важнейшим лабораторным показателем, отражающим готовность системы гемостаза к повышенному тромбообразованию является уровень D —

димеров. **Заключение.** Таким образом, наличие наследственной тромбофилии повышает риск тромбозов в любом возрасте. При этом характерна спонтанность их возникновения и атипичность локализации. К клиническим проявлениям тромбофилии можно также отнести невынашивание беременности.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, Лейденская мутация, мутация гена протромбина, тромботические осложнения.

INFLUENCE OF THROMBOPHILIC HEMOSTASIOPATHIES CAUSED BY MUTATIONS IN FACTOR V (G1691 A) AND FACTOR FII (G 20210A) GENES ON THE DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

Ekaterina S. Makhnach¹, Svetlana A. Khoduleva²

^{1,2}EI “Gomel State Medical University”

The Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel, Belarus

¹makhnach/ekaterina@yandex.by

Abstract

Introduction. The article deals with the problems of hereditary thrombophilia (HTP) and their impact on the risk of thrombosis. **The aim of the study** - to assess the role of hereditary thrombophilias in the development of thromboembolic complications.

Materials and Methods. An analysis of genetic polymorphisms of the hemostasis system was carried out in 580 patients aged from 3 months to 81 years old. Of these, 514 patients are women, 49 patients are men. Particular attention is paid to high-risk hereditary thrombophilias: prothrombin gene mutation (FII G 20210A) and Leiden mutation (FV G 1691A). **Results.** In total, in the observation group 103 patients (17.8%) with hereditary thrombophilia were identified: Leiden mutation – in 52 patients (50.5%) and prothrombin gene mutation – in 50 patients (48.5%). The heterozygous variant prevailed. The mean age of patients with FII mutation was 37.9 years, and with FV – 33.9 years (range 8 to 50 years). Clinical manifestations of hereditary thrombophilias were: miscarriage (23.3%), pulmonary embolism (21.4%).

Discussion. Among high-risk hereditary thrombophilias, the Leiden mutation and the G20210A prothrombin gene mutation deserve special attention. The risk of thrombosis with these mutations increases by 10– 80 times, depending on the mutation variant. The most important laboratory indicator reflecting the readiness of the hemostasis system for increased thrombogenesis is the level of D– dimers.

Conclusion. Thus, the presence of hereditary thrombophilia increases the risk of thrombosis at any age. Moreover, it is characterized by the spontaneity of its manifestation and atypical localization. Miscarriage can also be included to the clinical manifestations of thrombophilia.

Keywords: hereditary thrombophilia, Leiden mutation, prothrombin gene mutation, thrombotic complications.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы представляют собой одну из наиболее частых причин смертности среди населения всех возрастов. В современном мире смертность

от тромбозов составляет около 46% от общей летальности, при этом в более чем в 50% причиной их возникновения является тромбофилия [1]. Сегодня каждый врач должен знать, что тромбофилия — это особенность организма, которая определяет его повышенную склонность к формированию внутрисосудистых тромбов в обычных ситуациях, при отсутствии иных заболеваний [2]. На сегодняшний день выделяют следующие варианты наследственной тромбофилии: гипергомоцистеинемия; дефицит протеинов С, S; дефицит антитромбина III; наследственные дефекты фибринолиза; резистентность к активированному протеину С, аномалия фактора V (мутация Лейден), мутация G20210A протромбина II. Частота встречаемости мутации фактора V и мутация G20210A протромбина II в общей популяции выше, чем распространенность остальных мутаций. Частота мутации FIIIG20210A в европеоидной популяции составляет от 1 до 5%, а у пациентов с венозными тромбозами от 4 до 18 % [3]. Важным направлением в процессе дальнейшего лечения тромбофилии является развитие диагностики и выявление доклинических нарушений системы свертывания.

Цель исследования — оценить влияние наследственной тромбофилии на развитие тромбозоэмболических осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ генетических полиморфизмов системы гемостаза у 580 пациента обратившихся за медицинской помощью в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» за период 2017–2021 гг. Всем пациентам выполнялось исследование на выявление патологий в генотипе методом полимеразной цепной реакции. Обследовались мутации в генах: ингибитора активатора плазминогена PAI-1; метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR (C677T), ген FXIII фибриназа (G103T), ген FV Лейден (G1691A), ген ITGA2 (C807T), ген MTRR (A66G), ген (FVII 10976), ген FI фибриноген (G455A), ген интегрин альфа-2 (ITGA2), ген интегрин бета-3 (ITGAB3 1565), ген метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR 1298), ген метионин синтаза MTR (2756).

Кроме этого, проводили обследования для оценки функционирования свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем: коагулограмма, международное нормализованное отношение, фибриноген, протромбиновый индекс, антикоагулянты (протеины S и C антитромбин), тесты тромбофилии (D-димеры). В процессе диагностики исключалась приобретенная тромбофилия иммунного генеза (антифосфолипидный синдром – АФС). Статистическая обработка выполнялась при помощи пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и программы «Statistica» 6.0 с применением основных методов описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из всех 580 обследуемых, в возрасте от 3–х месяцев до 81 года было 514 – женщин и 49 мужчин. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 5G/4G встречался в 44,4% (n=258) случаях, а его гомозиготный вариант (4G/4G) – в 26% (n=151). Мутация гена MTHFR (C677T) – T/T (сниженная активность фермента) наблюдалась у 7,9% пациентов (n=46).

Как известно, носители данного генотипа имеют высокую вероятность развития атеросклероза и тромбоза. Особое внимание уделено наследственным тромбофилиям высокого риска: мутация гена протромбина (FII G 20210A), которая составила 8,6 % (n=50) и Лейденская мутация (FV G 1691A) – 8,9% пациентов (n=52). Всего из группы наблюдения выявлено 103 пациента (17,8%) с наследственной тромбофилией. Возраст обследуемых пациентов был в диапазоне от 3-х месяцев до 81 года. Мужчины от 18 лет до 74 года, женщины от 18 до 81 лет и дети от 0 до 17 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наследственных тромбофилий высокого риска особого внимания заслуживают Лейденская мутация и мутация гена протромбина G20210A. Риск тромбозов при этих мутациях повышается в 10 – 80 раз, в зависимости от варианта мутации. Мутация гена протромбина была обнаружена у – у 50 пациентов (48,5%). Гетерозиготный вариант при этой мутации составил 96% (n=48). Средний возраст пациентов с гетерозиготными формами мутаций FII составил 37,9 лет (от 5 лет до 81 года). В подавляющем большинстве это были женщины 83,3% (n=40). У 42% (n=20) пациентов с гетерозиготной формой мутации II фактора, было обнаружено сочетание мутации с геном ингибитора активатора плазминогена PAI– 1 (4G/4G) и в 10,4% случаев (n=5) – с гомозиготной мутацией в гене MTHFR (C677T). По анамнестическим данным 45% (n=18) женщин обратились в связи с акушерской патологией (невынашивание беременности) – 83,3% (n=15) женщин, бесплодие – 16,6% (n=3). Тромботические события наблюдались в 45% (n=18) случаев: тромбоз селезеночной вены – 5,5% (n=1); тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) – 50% (n=9), илеофemorальный тромбоз – 27,7% (n=5), тромбоз синусов головного мозга – 16,7% (n=3). В двух случаях (11,1%) диагностирован АФС, категория 1. Среди мужчин с мутацией протромбина II в гетерозиготной форме (G/A) было 14,6% (n=7). В анамнезе выявлены следующие заболевания: лимфома – 14,3% (n=1), гипергомоцистеинемия – 28,6% (n=2), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) – 57,1% (n=4). С гомозиготной формой мутации II фактора свертывания крови было зарегистрировано 4% (n=2) пациентов (мужчина и женщина) в возрасте 49 и 78 лет. Клинические проявления в обоих случаях: тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Лейденская мутация была обнаружена у – 52 пациента (50,5%). Гетерозиготный вариант при Лейденской мутации составил – 98,0% (n=51), Мутация фактора V (мутация Лейден) в гетерозиготной форме также чаще диагностировалась у женщин – 70,6 % (n=36). Средний возраст среди всех пациентов составил 33,9 лет (от 8 до 50 лет). У 33,3% (n=17) пациентов с гетерозиготной формой мутации V фактора было обнаружено сочетание с полиморфизмом гена ингибитора активатора плазминогена PAI– 1 (4G/4G). Сочетание с T/T мутацией в гене MTHFR (C677T) составило 7,8% (n=4). В анамнезах были такие патологии как тромбоз вен нижних конечностей – 19,6% (n=10), ТЭЛА – 17,6% (n=9) случаев, акушерская патология – 19,% (n=10) (невынашивание беременности – 15,7% (n=8) случаев, бесплодие – 3,9 % (n=2). Гомозиготная форма мутации V фактора (мутация Лейден) выявлена в 1

случае (1,9%) в возрасте 38 лет. У пациента в анамнезе был поставлен диагноз артериальная гипертензия 1 степени риск 2.

В анализируемой группе пациентов выявлен редкий случай наследственной тромбофилии очень высокого риска – двойная гетерозигота: Лейденская мутация и мутация гена протромбина. Это пациентка в возрасте 28 лет, обратившаяся к гематологу в связи с не вынашиванием беременности, тромбозом воротной и селезеночной вен. Важно отметить, что у пациентки диагностировано также конкурирующее заболевание: первичный миелофиброз.

Также, в лабораторных исследованиях были зафиксированы повышенные показатели D-димеров у 68,8 % пациентов (n=33) с мутацией гена протромбина и у 45% (n=23) с Лейденской мутацией.

ВЫВОДЫ

Результаты полученных данных позволяют сделать следующие выводы: распространенность наследственной тромбофилии высокого риска среди обследованных пациентов составила 17,8%. Лейденская мутация и мутация гена протромбина встречалась одинаково часто: 48,5% и 50,5% соответственно. В обоих случаях превалировал гетерозиготный вариант. Гомозиготный вариант мутации гена протромбина встречался чаще, чем гомозиготная мутация Лейден. В 1% случаев диагностирована двойная гетерозигота, что послужило причиной развития тяжелых тромботических осложнений в молодом возрасте. Клиническими проявлениями наследственных тромбофилий явились: не вынашивание беременности, тромбозы вен нижних конечностей, ТЭЛА, тромбоз вен бассейна портальных вен и тромбоз венозного синуса головного мозга. Таким образом, полученные данные подтверждают высокий риск спонтанных тромбозов атипичной локализации. При этом, риску развития тромбоэмболических осложнений подвержены пациенты всех возрастов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Урсуленко Е. В., Мартынович Н. Н. Современный взгляд на тромбофилию // Сиб. мед. журн. (Иркутск). - 2010. - №3. С. 127-129.
2. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Что такое тромбофилии сегодня? // Клиническая медицина. - 2013. - №12. С. 4-8.
3. Колосков А. В., Чернова Е. В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора v и протромбина // Гематология и трансфузиология. - 2018. - №3. С 250 – 257.

Сведения об авторах

Е.С. Махнач – студент

С.А. Ходулева – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

E. S. Makhnach – student

S.A. Khoduleva – Candidate of Science (Medicine), Docent

УДК: 616-071