

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.М. Мизгер¹, 6 курс

Ю.Н. Сац², 2 курс

Научные руководители – Т.Л. Лебедь¹, заведующий НИЛ,

О.С. Ружило¹, старший преподаватель

¹Полесский государственный университет

²Гродненский государственный медицинский университет

Одной из важнейших проблем современного акушерства является профилактика осложненного течения беременности и репродуктивных потерь.

Невынашивание беременности – универсальный интегрированный ответ женского организма на любое неблагоприятное здоровье беременной и плода, кумулятивный (интегрированный) ответ на действие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов [3, 5].

Одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков являются различные генетические факторы, природа которых очень разнообразна и включает в себя семь различных групп генов, каждая из которых представляет собой вполне самостоятельную генную сеть (рис. 1) [2, 3, 5, 6].



Рисунок – Гены-кандидаты невынашивания беременности.

Исследования проблемы генетической и приобретенной тромбофилии в разных странах мира независимо друг от друга установили ведущую роль мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к развитию тромбофилии, в патогенезе внутриутробной задержки развития плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, а также в патогенезе синдрома потери плода и других осложнений беременности [1, 2].

Наиболее частой причиной тромбофилии является резистентность к активированному протеину С вследствие мутации гена V фактора свертывания крови F5, расположенного на коротком плече 1 хромосомы. Мутация G1691A встречается у 4–6 % белого населения и рассматривается как фактор риска развития акушерской патологии. Считается, что данная мутация ответственна почти за 15 % всех случаев потери плода. Наличие мутаций гена F5 в 8 раз повышает риск развития тромбозов и в 10 раз – преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты [2].

Аутосомно-доминантная мутация G20210A в гене протромбина F2 (II фактора свертывания крови) встречается у 4–5 % населения. Повышенный уровень протромбина обнаружен у 87 % носителей данной мутации. При беременности и наличии мутации G20210A риск венозного тромбоза возрастает в 100–1000 раз.

Наиболее обстоятельно изучен полиморфизм гена MTHFR C677T. В результате точечной мутации цитозин в 677 положении меняется на тимин, а в соответствующем белковом продукте – аланин на валин. Термолабильный аллель 677T сопряжен с нарушением фолатного метаболизма, результатом чего является повышение уровня гомоцистеина и тромбофилия. У носителей аллеля T во время беременности может быстро развиваться дефицит фолиевой кислоты. Так, в работах одних исследователей подтверждено, что наличие аллеля T гена MTHFR повышает риск привычной потери плода в 4–10 раз. Более того, в одном из последних исследований продемонстрирована ассоциация C/T полиморфизма гена MTHFR даже с одним самопроизвольным выкидышем раннего срока. Согласно некоторым данным, невынашивание беременности ассоциируется с наличием аллеля 677T гена MTHFR не только у матери, но и у плода. Как показали исследования абортного материала, аллели MTHFR 677T и/или 1298C в гомо- или гетерозиготном состоянии увеличивают риск невынашивания беременности почти в 14 раз. Учитывая важную роль фолиевой кислоты в метаболизме нуклеиновых кислот, а, следовательно, и в процессах пролиферации и дифференциации, нарушения работы фолатного цикла крайне опасны для быстроделющихся клеток эмбриона [2].

Цель: изучить частоту полиморфизмов C677T гена MTHFR, G20210A гена F2, G1691A гена F5 у женщин с невынашиванием беременности и сравнить с частотой вышеуказанных полиморфизмов в других популяциях.

Исследования проводились на базе НИЛ лонгитудинальных исследований УО «Полесский государственный университет», в котором приняли участие 129 женщин с акушерско-гинекологической патологией (невынашивание беременности) в возрасте 24-42 лет, проживающих в Брестской области.

В исследуемой группе проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизма C677T гена MTHFR, G20210A гена F2, G1691A гена F5. Выделению ДНК из Buccalного эпителия предшествовало получение письменного информированного согласия на забор биологического материала у женщин в соответствии с биоэтическими нормами. Генетическое тестирование проводилось по стандартным методикам, с использованием высокочувствительных методов: ПЦР (полимеразная цепная реакция), ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Полученные результаты белорусских женщин были сопоставлены с популяционными данными, представленными в базе данных ALFRED Йельского университета (табл. 1) благодаря статистическому анализу с использованием программного обеспечения STATISTICA 8.0 и расчетом точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Таблица – Распределение частот аллелей в различных популяциях

Популяция (n)	Аллель (N)		Сравнение
	благоприятный	неблагоприятный	
MTHFR C677T (rs6025)			
Африканцы (n=88)	152	24	$\chi^2=14,16$ $p<0,05$
Англичане (n=466)	652	280	$\chi^2=0,00$ $p>0,05$
Итальянцы (n=222)	264	180	$\chi^2=6,98$ $p<0,05$
Русские (n=252)	342	162	$\chi^2=0,27$ $p>0,05$
Испанцы (n=1202)	1590	814	$\chi^2=1,32$ $p>0,05$
Японцы (n=488)	616	360	$\chi^2=3,71$ $p=0,054$

Австралийцы (n=576)	822	330	$\chi^2=0,10$ p>0,05
Мексиканцы (n=600)	504	696	$\chi^2=60,95$ p<0,05
Бразильцы (n=274)	438	110	$\chi^2=8,42$ p<0,05
Белорусы (n=117)	164	70	-
F2 G20210A (rs1799963)			
Французы (n=1716)	3360	72	$\chi^2=1,78$ p>0,05
Греки (n=180)	346	14	$\chi^2=4,57$ p<0,05
Испанцы (n=790)	1556	24	$\chi^2=0,74$ p>0,05
Белорусы (n=102)	203	1	-
F5 G1691A (rs6025)			
Французы (n=1716)	3339	93	$\chi^2=0,01$ p>0,05
Греки (n=180)	334	26	$\chi^2=5,97$ p<0,05
Испанцы (n=790)	1550	30	$\chi^2=0,08$ p>0,05
Белорусы (n=125)	244	6	-

Анализ распределения частот аллелей генов методом построения таблиц сопряженности выявил достоверные различия: статистически чаще (p<0,05) встречается аллель Т гена МТНFR в итальянской и мексиканской популяциях, аллель А гена F2 и аллель А гена F5в греческой популяции чем в популяции белорусских женщин. Несмотря на достижения современной медицины, проблема невынашивания беременности остается весьма актуальной. Полученные данные перспективны для определения риска осложнений беременности, особенно при сочетании 2-х и более неблагоприятных аллелей в генотипе женщины.

Список использованных источников

1. Профилактика повторных осложнений беременностей в условиях тромбофилии: руководство для врачей / Под редакцией А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Москва, 2008.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под редакцией В.С. Баранова, Санкт-Петербург, 2009.
3. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе и соав., Москва, 2012.
4. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. М.: Медицина, 1978. 176 с.
5. Dahlback В. Thromb // Haemost. 1991. Vol. 66. P. 49–61.
6. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. М., 1995. 244 с.