

С. С. Матяс, Е. В. Бондаренко

*Научные руководители: к.м.н., доцент С. А. Ходулева**Учреждение образования**«Гомельский государственный медицинский университет»**г. Гомель, Республика Беларусь***ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ
С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ (МУТАЦИЯ ГЕНА ФАКТОРА II)*****Введение***

В последнее десятилетие пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии. Если до недавнего времени наследственная тромбофилия рассматривалась как фактор риска развития преэклампсии, хронической фетоплацентарной недостаточности, привычного невынашивания, то в настоящий момент убедительных данных о наличии такой связи по результатам мета-анализа не получено. Наследственная тромбофилия рассматривается с точки зрения предрасположенности к тромбозу, вследствие генетических дефектов свертывающей или противосвертывающей системы крови [1, 2]. В зависимости от степени риска, согласно классификации American College of Obstetricians and Gynecologists (2013), выделяют тромбофилии высокого и низкого риска. Данная классификация приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация наследственных тромбофилий согласно American College of Obstetricians and Gynecologists (2013)

Низкий риск	Высокий риск
Мутация гена фактора V (мутация Лейден), гетерозиготная	Дефицит антитромбина III (снижение активности до уровня менее 60%)
Мутация гена протромбина, гетерозиготная	Двойная гетерозиготная мутация гена протромбина и фактора V (мутация Лейден)
Дефицит протеина C (снижение активности до уровня менее 50%)	Мутация гена фактора V (мутация Лейден), гомозиготная
Дефицит протеина S (снижение активности во II и III триместре беременности до уровня менее 30 и 24% соответственно)	Мутация гена протромбина, гомозиготная

Протромбин (фактор II свертывания, F2) является предшественником тромбина – вещества, завершающего коагуляционный каскад, приводящего к образованию тромба. Носители мутации в гене, кодирующем его, имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови, что увеличивает риск возникновения тромбозов не только в периферических венах и венах головного мозга, но и в артериях с развитием инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровотока, особенно в молодом возрасте [3, 4].

Цель

Оценка клинических и лабораторных данных у пациентов с наследственной тромбофилией, обусловленной мутацией гена протромбина G20210A.

Материал и методы исследования

В процессе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинских карт 40 пациентов с мутацией гена протромбина (фактор II свертывания, F2), находившихся на диспансерном учете в Республиканском научно-практическом центре радиационной

медицины и экологии человека с 2017 года по 2023 года. Исследуемые пациенты были в возрасте 24–82 лет, мужчины – 4 пациента, женщины – 36 пациентов; средний возраст пациентов: мужчины – 25 лет, женщин – 40 лет. Основаниями для направления взрослых пациентов на молекулярно-генетическое исследование служили: привычное невынашивание беременности; бесплодие неясного генеза; спонтанные, преимущественно венозные, тромбозы различной локализации, повторные нарушения мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому типу у лиц в возрасте до 50 лет. Всем пациентам выполнен молекулярно-генетический анализ генов системы гемостаза и фолатного цикла: F2 20210 G>A; F5 1691 G>A (мутация Лейдена); F7 10976 G>A; F13 103G>T; FGB-455 G>A; ITGA2 807 C>T; ITGB3 1565 T>C; PAI-1 –675 5G>4G; MTHFR 1298 A>C; MTR 2756A>G; MTRR 66A>G. Исследование проводилось на тест-системе «ДНК-технология» (РФ) посредством Real-Time PCR в амплификаторе DTprime 5M1. Анализ и статистическая обработка были проведены в программе Microsoft Office Excel 2013.

Результаты исследования и их обсуждение

У подавляющего числа пациентов (35 человек, 92,5%) диагностировался гетерозиготный вариант мутации гена протромбина, 3 пациента – гомозиготный вариант мутации гена протромбина (7,5%), 2 пациента – двойная гетерозиготная мутация гена протромбина и фактора V (мутация Лейден). Известно, что гомозиготный вариант мутации гена протромбина, также, как и двойная гетерозигота по FV и FII относятся к наследственным тромбофилиям с высоким фактором тромбогенного риска.

В нашей наблюдении преобладали женщины в соотношении 9:1. Чаще всего тромбозы наблюдались у мужчин в возрасте 15–20 лет, у женщин – в возрасте 35–40 лет. Общая частота развития тромбоэмболических осложнений: тромбоз синусов головного мозга – 2, флеботромбоз нижних конечностей – 4, ТЭЛА – 6. Следует отметить, что у 6 пациентов параллельно диагностирован антифосфолипидный синдром (АФС), то есть – приобретенная иммунная тромбофилия. Зарегистрирован 1 случай развития ОНМК. Общая частота поражений составила 19 случаев (45%). У остальных пациентов (21 человек, 55%) заболевание протекало без тромбоэмболических осложнений. Кроме того, относительно высок процент поступивших пациентов на фоне протекающей беременности. Общее количество пациентов составило 17 человек (47,5%), из них у 10 (58,8%) пациенток, с учётом оказанной терапии, роды прошли в норме; невынашивание беременности (преимущественно на ранних сроках, до 10 недели) наблюдалось у 2 пациенток, при этом диагноз наследственной тромбофилии был выставлен позднее; у одной из пациенток наблюдался отягощенный акушерский анамнез – невынашивание беременности было выявлено дважды и, кроме того, присутствовал выкидыш в анамнезе; одной пациентке был выставлен диагноз бесплодия; у 4-х пациенток беременность протекала на фоне АФС. Количество зарегистрированных случаев развития тромбоэмболических осложнений у беременных составило 4 случая, т. е. 10% от общего числа и 21% – от числа беременных пациентов, из них флеботромбоз нижних конечностей – 2 случая, ТЭЛА – 2 случая.

Всем пациентам с наследственной тромбофилией при инициальной диагностике, а также в процессе динамического наблюдения, проводился мониторинг показателей системы гемостаза. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, у большинства пациентов с наследственной тромбофилией гемостазиограмма характеризовалась состоянием тромботической готовности (57,5%) по уровню Д-димера. Отмечаемая гиперфибриногенемия (77,5% пациентов), прежде всего. Свидетельствовала о наличии инфекционного или воспалительного процесса.

Таблица 2 – Показатели гемостаза у пациентов с мутацией гена протромбина

№ п/п	Показатель	Значение нормы	Норма	Превышение
1.	АЧТВ	24,0–39,0	31 человек (77,5%)	9 человек (22,5%)
2.	Активность протромбинового комплекса	0,7–1,2	38 человек (95%)	2 человек (5%)
3.	Международное нормализованное отношение	0,9–1,3	30 человек (75%)	10 человек (25%)
4.	Тромбированное время	14,0–18,0	36 человек (90%)	4 человек (10%)
5.	Фибриноген	2,0–4,0	9 человек (22,5%)	31 человек (77,5%)
6.	Д-Димер	<250	17 человек (42,5%)	23 человека (57,5%)
7.	Волчаночный антикоагулянт	0,8–1,2	3 человек	29 человек

Вывод

Наследственная тромбофилия, обусловленная мутацией гена протромбина G20210A в большинстве случаев характеризовалась гетерозиготным вариантом (87,5%). Практически в 9 раз чаще диагностировалась у женщин. Первичная диагностика наследственной тромбофилии у мужчин была более ранней по возрасту (15-20 лет), в то время как у женщин – в возрасте 35–40 лет. В 45% случаев мутация гена протромбина клинически манифестировала венозными тромбозами различной локализации. У 47,5% женщин данная мутация расценена как возможная причина репродуктивных потерь. Особое внимание обращает на себя сочетание наследственной тромбофилии с АФС (15% пациентов), что значительно увеличивает риски тромботических осложнений и репродуктивных проблем. Единственным показателем тромботической готовности у пациентов с мутацией гена протромбина явился Д-димер, на что и следует в первую очередь обращать внимание при принятии решения о назначении антитромботической профилактики в процессе наблюдения за данными пациентами. При этом, назначение антикоагулянтной профилактики на этапе прегравидарной подготовки и на фоне беременности привело к успешному сохранению беременности и родам у 58,8% пациенток с мутацией гена протромбина. Однако полученные результаты требуют подтверждения на большем количестве пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Картвелишвили, К.* Связь наследственной тромбофилии с выкидышами и мертворождениями: исследование населения Грузии / К. Картвелишвили, Н. Пирцхелани, Н. Кочиашвили // Российский журнал биомеханики. – 2022. – № 4. – С. 110–117.
2. Геморрагические диатезы : Учебно-методическое пособие для студентов 5–6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов / З. В. Грекова [и др.] – Гомель : Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2017. – 76 с.
3. *Новикова, И. А.* Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – М. : Выш. шк., 2023. – С. 340.
4. *Новикова, И. А.* Диагностика и лечение нарушений гемостаза: учебно-методическое пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Гомель: ГомГМУ, 2023. – С. 161.