

Признаками аплазии по данным миелограммы явились: нейтропения, лимфоцитоз и снижение МКЦ. Уровень стволовых клеток в КМ явился важным маркером аплазии. Главным критерием диагностики было масштабное замещение ККМ жировой тканью.

Врожденную АА отличало наличие низкорослости, пороков развития (полидактилия, врожденный вывих бедра, аплазия почки, черепно-лицевой дисморфизм).

В плане лечения 1 пациенту удалось провести ТГСК- девочке с анемией Фанкони, у которой в течении 7 лет наблюдалось выздоровление.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная диагностика : учебное пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – Минск: Выш. шк., 2023. – 191 с.
2. Li, SS. Incidence and treatment outcome of aplastic anemia in Taiwan-real-world data from single-institute experience and a nationwide population-based database / SS Li // Ann Hematol. – 2019. – № 98. – P. 29–39.
3. Vaht, K. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000–2011 / K. Vaht, M. Göransson, K. Carlson, C. Isaksson // Haematologica. – 2017. – № 102. – P. 1683–1690.
4. Baranova, K. Alkaline phosphatase activity in neutrophils from patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome) / K. Baranova // International Journal of Hematology. – 1999. – Vol. 70, № 4. – P. 236–240.

УДК 616.151.5-08:575

О. О. Якимович

Научный руководитель: к.м.н., доцент С. А. Ходулева

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕЙДЕНСКОЙ МУТАЦИИ

Введение

Тромбофилия – это предрасположенность к тромбозу, и ее можно разделить на наследственные или приобретенные тромбофилии. Унаследованная тромбофилия относится к врожденным состояниям, в то время как приобретенная тромбофилия относится к состояниям, которые возникают позже в жизни. Преимущественно наследуемые тромбофилии включают фактор V Лейдена, мутации протромбина G20210A; дефицит белка C; белка S; антитромбина III [1, 2].

Фактор V играет важную роль в процессе свертывания крови. Наиболее распространенной причиной наследственной тромбофилии является мутация фактора V Лейдена (G1691A), при которой аргинин заменен глутамином в позиции 506 в факторе Va. Это приводит к устойчивости измененного фактора V к инактивации белком C. Наследование мутации фактора V Лейдена является аутосомно-доминантным. Относительный риск тромбоза увеличивается в 3–10 раз у гетерозигот и в 80 раз у гомозигот. Лейденский фактор V ответственен за 20–40% изолированных тромботических осложнений и 40–45% семейной тромбофилии. У представителей европейской популяции встречается у 8–15% [3, 2].

Цель

Оценить клинические проявления и их риски при наследственной тромбофилии, обусловленной мутацией фактора V Лейдена.

Материал и методы исследования

В процессе исследования был проведен ретроспективный анализ медицинских карт 53 пациентов с установленным диагнозом мутации Лейдена, находившихся на диспан-

серном учете в Республиканском научно-практическом центре радиационной медицины и экологии человека с 2016 года по 2023 года. Исследуемые пациенты были в возрасте 10–62 лет, средний возраст – мужчины – 19 пациентов и женщины – 34. 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. В группе пациентов детского возраста основанием для молекулярно-генетического тестирования на наличие наследственной тромбофилии являлись венозные тромбозы и НМК. Всем пациентам выполнен молекулярно-генетический анализ генов: 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

Благодаря проведенным ранее популяционным исследованиям в настоящее время известны частоты встречаемости клинически значимых мутаций и генетических полиморфизмов, используемых в нашей работе, для европейской популяции. Так, частота мутантного аллеля А гена F2 (20210 G>A) в общей популяции колеблется, в зависимости от исследования, в пределах 1–4%. Гомозиготы по мутантному аллелю крайне редки. «Мутация Лейдена» (F5 1691 G>A) в европейской популяции распространена с частотой 1–8%. Гомозиготы также редки. Популяционная распространенность аллеля А гена F7 (10976 G>A) составляет 9%, аллеля Т (F13 103G>T) – 20%, аллеля А (FGB-455 G>A) – 10–15%, аллеля Т (ITGA2 807 C>T) – 40%, аллеля С (ITGB3 с.176T>C), аллеля 4G (PAI-1 – 675 5G>4G) – 55–60%. Перечисленные полиморфизмы генов системы гемостаза наследуются по аутосомно-доминантному типу. Частота клинически значимого полиморфизма для гена фолатного цикла MTHFR (677C>T) в европейской популяции составляет для гомозиготного генотипа Т/Т 10–12%. Данный полиморфизм наследуется по аутосомно-рецессивному типу и клинически значимой является только гомозигота по мутантному аллелю. Аллель С гена MTHFR (1298 A>C) в общей европейской популяции выявляется с частотой 23–29%, аллель G гена MTR (2756 A>G) – 21–25%, аллель G гена MTRR (66A>G) – 54%. Три последних из перечисленных полиморфизма имеют аутосомно-доминантный тип наследования.

Нами проанализированы риски тромботических событий у пациентов с Лейденской мутацией, частота встречаемости которой в Европейской популяции самая высокая из всех наследственных форм тромбофилии. У всех пациентов диагностировался гетерозиготный вариант данной мутации. Среди пациентов с Лейденской мутацией в нашем наблюдении преобладали женщины в соотношении 1,8:1. Клиническими проявлениями наследственной тромбофилии являлись: тромбоз вен нижних конечностей – 65,4% (n=34), бесплодие – 25% (n=13), тромбоз легочных артерий – 17,3% (n=9) и у 2-х пациентов (3,8%) – тромбоз селезеночной вены. При анализе информации указанной в медицинской карте было установлено, что у троих пациентов встречается сразу два тромботических эпизода. Чаще всего тромбозы наблюдаются в мужчин в возрасте 15–20 лет, а у женщин – 35–40 лет. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

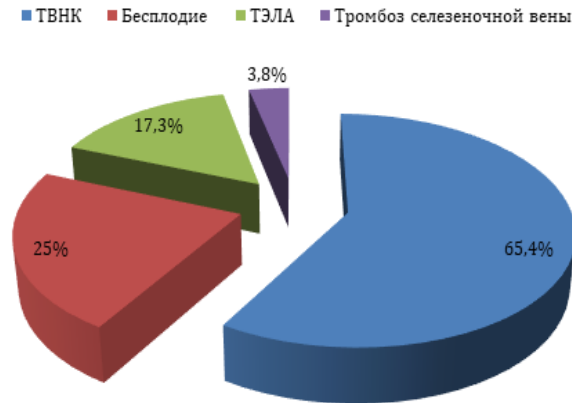


Рисунок 1 – Клинические проявления Лейденской мутации

При этом, следует отметить, что бесплодие не является признанным и доказанным проявлением врожденной тромбофилии. В настоящее время продолжается дискутироваться вопрос о связи акушерской патологии (привычное невынашивание беременности, бесплодие, преэклампсия и др.) с различными полиморфизмами в генах системы гемостаза. Тем не менее, в нашем наблюдении назначение антитромботической профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) на этапе прегравидарной подготовки, а также контролируемое ведение беременности на фоне НМГ в 50% случаев привело к успешной беременности.

Отличительной особенностью тромбозов у пациентов с Лейденской мутацией была спонтанность их возникновения. Лечение тромботических осложнений проводилась в соответствии с клиническими протоколами лечения тромбозов. Наличие Лейденской мутации давало основание для пролонгирования терапии антикоагулянтами. Кроме того, пациентам разъяснялись риски тромбозов при наличии дополнительных факторов риска, таких как курение, травма, хирургические вмешательства, прием оральных контрацептивов, постельный режим (более 3 дней), варикозное расширение вен нижних конечностей, длительные путешествия.

Выводы

Полученные нами результаты позволили сделать следующие выводы. Лейденская мутация в 100% случаев характеризовалась гетерозиготным вариантом. Проявлялась венозными тромбозами различной локализации (75%). Тромбозы имели спонтанный характер, чаще манифестировали у мужчин в возрасте 15–20 лет. Наличие Лейденской мутации является высоким риском возникновения тромботических эпизодов, требует индивидуализированного подхода при выборе режима антитромботической терапии и профилактики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Связь наследственной тромбофилии с выкидышами и мертворождениями: исследование населения Грузии / К. Картвелишвили [и др.] // 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.