

Генетические факторы предрасположенности к наследственным формам тромбофилии у женщин с осложненным течением беременности

Ратникова С.Ю., Жукова Т.П., Зайцева Е.С., Конева Т.Г.

ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им.В.Н. Городкова»
153045, г. Иваново, ул. Победы, 20

В настоящее время огромное значение имеет оценка генетических факторов, приводящих к риску тромбозомболических осложнений у беременных женщин. Проведено исследование полиморфизма генов системы гемостаза (*F5* (G1691A), *F2* (G20210A), *SERPINC1*(G786A), *PROC*(A2583T)) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у 63 пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. Показано, что присутствие в генотипе у 48 пациенток (76%) одного или сочетания нескольких низкофункциональных аллелей исследуемых генов является фактором риска развития тромбофилических осложнений беременности (фетоплацентарной недостаточности, угрозы прерывания, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, антенатальной гибели плода).

Ключевые слова: полиморфизм, ген, аллель, беременность, тромбофилия.

Для цитирования: Ратникова С.Ю., Жукова Т.П., Зайцева Е.С., Конева Т.Г. Генетические факторы предрасположенности к наследственным формам тромбофилии у женщин с осложненным течением беременности. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 87-88.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.87-88

Автор для корреспонденции: Ратникова С.Ю.; **e-mail:** svet.mt@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Genetic factors of predisposition to hereditary forms of thrombophilia in women with high-risk pregnancy

Ratnikova S.Y., Zhukova T.P., Zaytseva E.S., Koneva T.G.

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov
Pobedy str. 20, Ivanovo, 153045, Russia

Estimation of genetic factors that lead to risk of thromboembolic complications in pregnant women, has a great importance in current time. Investigation of gene polymorphisms of hemostatic system (*F5* (G1691A), *F2* (G20210A), *SERPINC1*(G786A), *PROC*(A2583T)) with application of real time polymerase chain reaction in 63 patients with aggravated obstetric anamnesis was done. It was shown that the presence in the genotype of 48 patients (76%) of one or a combination of several low-functional alleles of the studied genes is a risk factor for the development of thrombophilic pregnancy complications (fetoplacental insufficiency, threatening miscarriage, preeclampsia, premature detachment of normally situated placenta, intrauterine fetal death).

Keywords: polymorphism, gene, allele, pregnancy, thrombophilia.

For citation: Ratnikova S.Y., Zhukova T.P., Zaytseva E.S., Koneva T.G. Genetic factors of predisposition to hereditary forms of thrombophilia in women with high-risk pregnancy. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 87-88. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.87-88

Corresponding author: Ratnikova S.Y.; **e-mail:** svet.mt@mail.ru

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Тромбофилические состояния в акушерстве являются одной из важных причин невынашивания беременности и фетоплацентарной недостаточности, а также других осложнений. К факторам высокого риска наследственной тромбофилии относят: гомозиготную мутацию гена *F5*, гомозиготную мута-

цию гена *F2*, сочетание гетерозиготных мутаций генов *F5* и *F2*, дефицит антитромбина III, протромбина С, протеина S (Протокол «Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии», 2014г.). Мутация генов *F5* (G1691A) лейденская мутация) и *F2* (G20210A) ассоциируются с высо-

ким риском тромбозов, системной эндотелиопатии, микротромбозов и инфарктов плаценты, нарушением фетоплацентарного кровотока. Антитромбин III является естественным антикоагулянтом, он блокирует протромбиназу и инактивирует ряд факторов свертывания крови. Синтез антитромбина III кодирует ген *SERPINC1*(G786A) [1]. Носительство низкофункционального полиморфного варианта А проявляется снижением уровня антитромбина в крови и возникновением тромбозов, которые приводят к привычному невынашиванию беременности, антенатальной гибели плода, тромбофилическим осложнениям при приеме оральных контрацептивов [2]. Протеин С также является естественным антикоагулянтом. Это плазменный гликопротеин, который после активации протеином S расщепляет активированные формы факторов свертывания V и VIII, предотвращая образование сгустка. Синтез протеина С кодирует ген *PROC*(A2583T). Аллельный вариант «Т» связан со снижением уровня протеина С, что повышает риск тромбоза и осложнения беременности [3].

Целью исследования явилась оценка значения полиморфизма генов системы гемостаза в развитии тромбофилических осложнений течения беременности на основании комплексного клинико-генетического обследования пациенток.

Материалы и методы

Нами обследованы 63 беременные женщины с отягощенным акушерским анамнезом (легкие и тяжелые формы гестоза, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, отслойка нормально расположенной плаценты, задержка развития плода, угроза прерывания). Для выявления полиморфизма генов тромбофилии применялся метод амплификации *real-time* ПЦР в термоциклере с системой оптической детекции флуоресценции зонда, меченного красителями, специфичными к нормальному и мутантному аллелю исследуемых генов.

Результаты

У 48 пациенток (76%) выявлено наличие одного или сочетания нескольких низкофункциональных аллелей исследуемых генов. Лейденская мутация гена *F5* является частой причиной высокого риска тромбозов. В нашей группе мутантный аллель в гетерозиготном состоянии встретился всего у 2 женщин. У одной

из них беременность закончилась антенатальной гибелью плода. Низкофункциональный полиморфный вариант гена протромбина III в гетерозиготном состоянии был у одной пациентки, беременность у которой осложнилась преэклампсией. Гомозиготные мутации генов *F5* и *F2*, а также сочетание гетерозиготных мутаций этих генов в нашей выборке не встретились. У большинства пациенток (в 45 случаях из 48 — 93,8%) наблюдалось сочетание низкофункциональных полиморфизмов генов *SERPINC1* и *PROC*. Во всех случаях течение беременности осложнилось фетоплацентарной недостаточностью и угрозой прерывания, у двух пациенток наблюдалась преэклампсия, а у 7 — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Учитывая результаты анализа, мы полагаем, что у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом необходимо исследовать полиморфизмы генов *F2*, *F5*, *SERPINC1* и *PROC*, что позволит своевременно отнести их к группе риска на наследственную тромбофилию и вовремя начать профилактические и лечебные мероприятия.

Литература

1. Михайлиди И.А. К вопросу о нарушениях в системе протеин С с разнообразной акушерской патологией в анамнезе у беременных. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2014; 8(3): 59-62
2. Пизова Н.В., Степанова М.В. Тромбофилии, связанные с резистентностью к активированному протеину С: генетические полиморфизмы и инсульт. *Неврологический журнал* 2012; (6): 4-11
3. Репина М.А., Сумская Г.Ф., Лапина Е.Н., Кузьмина С.Р.- Крутецкая Особенности течения беременности у женщин с наследственными формами тромбофилии. *Журнал акушерства и женских болезней* 2006; LV(2): 3-9

References

1. Mikhaylidi I.A. K voprosu o narusheniyakh v sisteme protein S s raznoobraznoy akusherskoy patologiyey v anamneze u beremennykh. [To the question of violations in the protein C system with a variety of obstetric pathology in the history of pregnant women]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* [Obstetrics, gynecology and reproduction] 2014; 8(3): 59-62. (In Russ.)
2. Pizova N.V., Stepanova M.V. Trombofilii, svyazannye s rezistentnost'yu k aktivirovannomu proteinu S: geneticheskie polimorfizmy i insul't. [Thrombophilia associated with resistance to activated protein C: genetic polymorphisms and stroke]. *Nevrologicheskiy zhurnal* [Neurological journal] 2012; (6): 4-11. (In Russ.)
3. Repina M.A., Sumskaya G.F., Lapina E.N., Kuz'mina S.R.- Krutetskaya Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s nasledstvennymi formami trombofilii. [Features of pregnancy in women with hereditary forms of thrombophilia]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases] 2006; LV(2): 3-9. (In Russ.)