



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

# **Генетически обусловленные тромбофилии. Риски приема КОК и ГЗТ.**

Тумбинская Л.В., к.б.н., Москва, 2014



- **Генотип** - совокупность всех наследственных факторов организма.
- **Фенотип** - особенности строения и жизнедеятельности организма, обусловленные взаимодействием его генотипа с условиями среды.

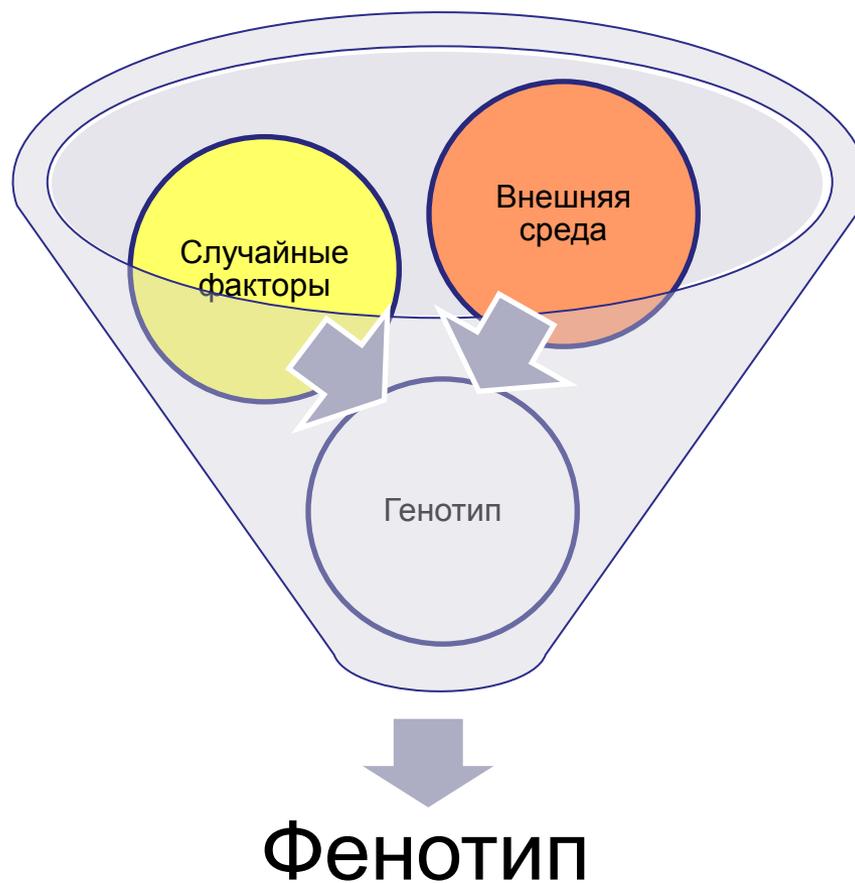


# Фенотип – результат взаимодействия генотипа и факторов внешней среды



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ





**Наследственная болезнь** — болезнь, для которой этиологическим фактором является генная, хромосомная или геномная мутация.

**Мультифакторные болезни (Болезни с наследственной предрасположенностью)** — болезни, которые развиваются в результате взаимодействия определённых комбинации аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.



# SNP (Single Nucleotide Polymorphism)



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

- это однонуклеотидные позиции в геномной ДНК, для которых в некоторой популяции имеются различные варианты последовательностей (аллели), причём редкий аллель встречается с частотой не менее 1%. ★

*По различным оценкам в геноме человека 3 - 10 миллионов SNP.*

Генетический полиморфизм - сосуществование в пределах популяции двух или нескольких различных наследственных форм, находящихся в динамическом равновесии в течение нескольких и даже многих поколений.

- ★ Синдром Дауна - одна из самых распространенных наследственных болезней. Частота рождения детей с синдромом Дауна составляет примерно один на 600-800 новорожденных (<0.2%).

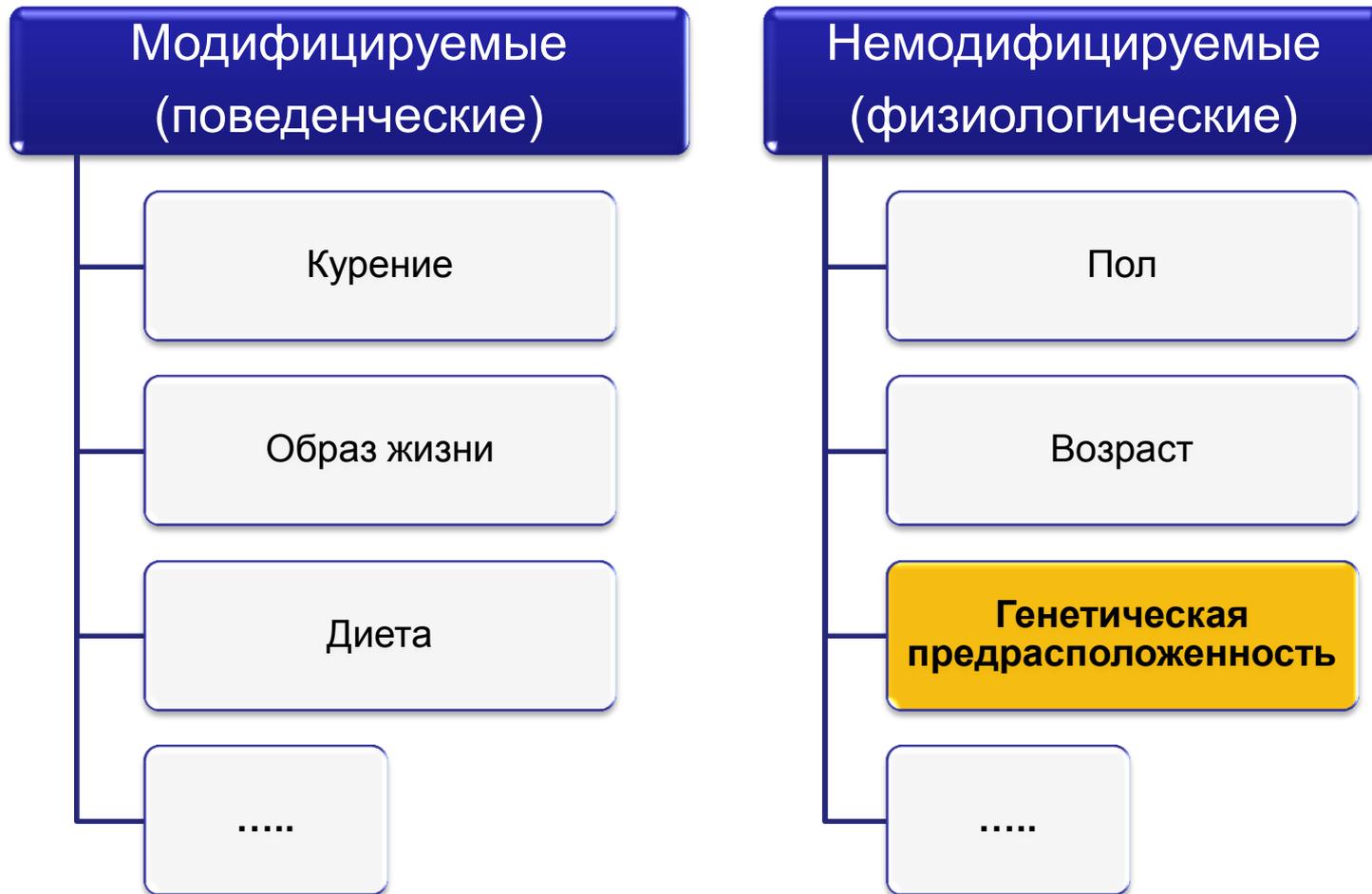


# Классификация факторов риска



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ





1. **Генная сеть** - группа координировано функционирующих генов, обеспечивающих формирование определенного фенотипического признака организма (молекулярного, биохимического, физиологического, морфологического, поведенческого и т.д.)
2. Компоненты генных сетей: гены, кодируемые ими РНК и белки, метаболиты, пути передачи сигналов, метаболические пути, регуляторные контуры с положительными и отрицательными обратными связями.



# Риск нарушений системы свертывания крови



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

## Плазменное звено гемостаза

### – Свертывающая система

- **F5 (фактор V): 1691 G>A (Arg506Gln)** (Лейден мутация)
- **F2 (протромбин): 20210 G>A**
- **FGB (фибриноген): -455 G>A**
- **F7 (фактор VII ): 10976 G>A (Arg353Gln)**
- **F13A1 (фактор XIII ): 163 G>T (Val34Leu)**

### – Система фибринолиза

- **SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G**

## Тромбоцитарное звено гемостаза

- **ITGA2 (GP Ia): 807 C>T (F224F)**
- **ITGB3 (GP IIIa): 1565 T>C (L33P)**



# Пакеты исследований



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

1. Генетический риск осложнений беременности и патологии плода

**F5: 1691 G>A (Arg506Gln)**  
**F2 : 20210 G>A**  
**FGB : -455 G>A**  
**F7: 10976 G>A (Arg353Gln)**  
**F13A1: 163 G>T (Val34Leu)**  
**SERPINE1: -675 5G>4G**  
**ITGB3 (GP IIIa): 1565 T>C**  
**ITGA2 (GP Ia): 807 C>T**

**MTHFR: 677 C>T**  
**MTHFR: 1298 A>C**  
**MTRR: 66 A>G**  
**MTR: 2756 A>G**

2. Риск нарушений системы свертывания крови

**F5: 1691 G>A (Arg506Gln)**  
**F2 : 20210 G>A**  
**FGB : -455 G>A**  
**F7: 10976 G>A (Arg353Gln)**  
**F13A1: 163 G>T (Val34Leu)**  
**SERPINE1: -675 5G>4G**  
**ITGA2 (GP Ia): 807 C>T**  
**ITGB3 (GP IIIa): 1565 T>C**

3. Риски возникновения тромбозов при назначении КОК и ГЗТ. Пакет «Ок!»

**F5: 1691 G>A (Arg506Gln)**  
**F2 : 20210 G>A**

# Генотипирование – когда?

---



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Генотипирование – это процедура, направленная на анализ наследуемых признаков.

Процедуру генотипирования достаточно выполнить **единственный раз**, так как в ходе исследования определяются генетические комбинации единожды унаследованные от генетических родителей.



# Генотипирование – когда?



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

**Риски**

Чем раньше, тем лучше

**Терапия**

Перед началом терапии

**Диагноз**

Пациент

Здоровые  
носители



# Что после проведения исследования?



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

**Риски**

Группа риска

Наблюдение

**Терапия**

Выбор  
терапии

Оценка  
эффективности

**Диагноз**

Лечение

Наблюдение



# Тромбофилия как ключевое звено в патогенезе осложнений в акушерстве и гинекологии



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ



Макацария А.Д., 2007

# Структура причин репродуктивных потерь



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ



По данным Ford, 2009; Bick, 2007; Макацария, 2007; Christiansen, 2005

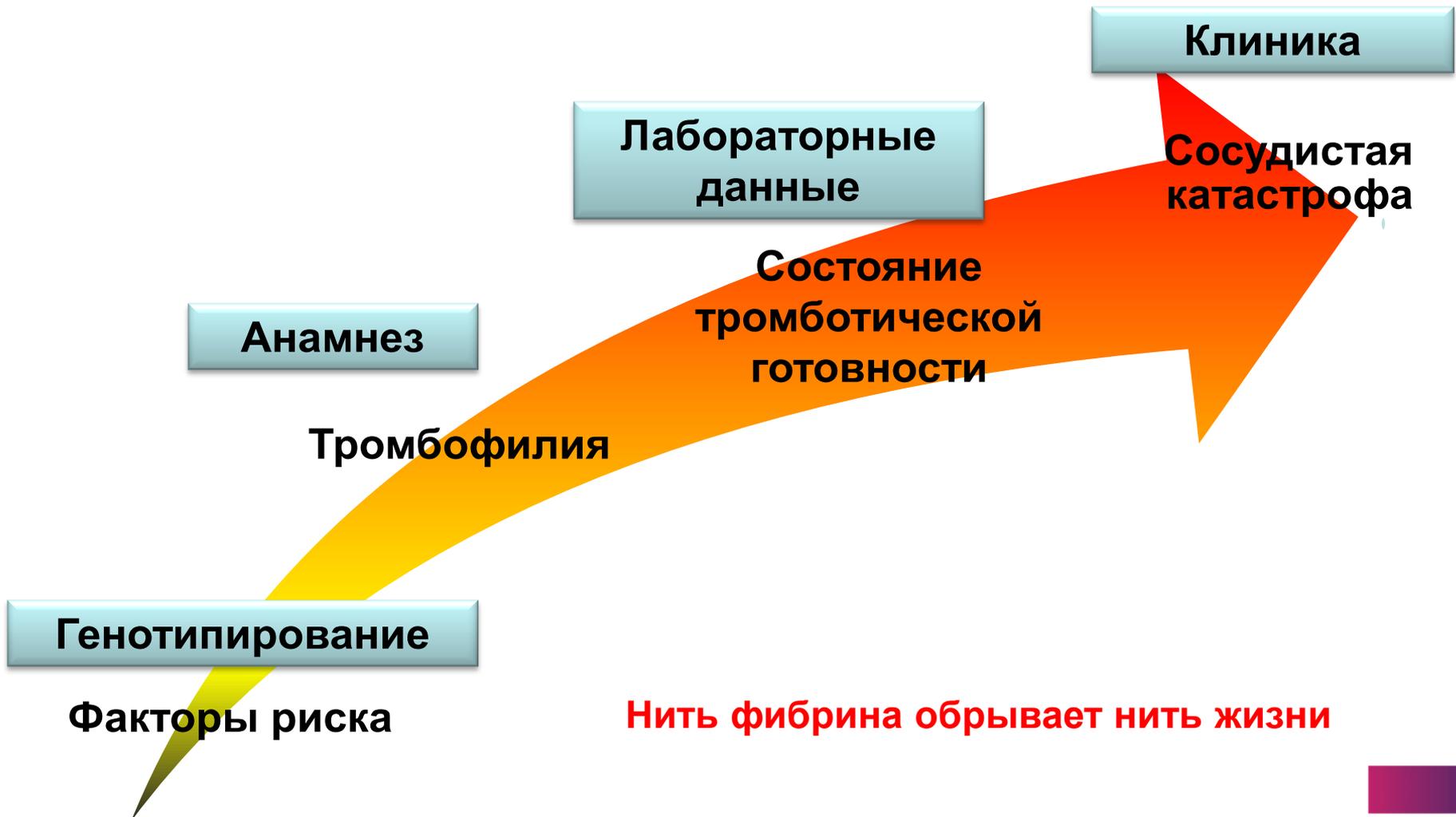
# Дефиниция тромбозов



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

А.П. Момот



# Генетически обусловленные тромбофилии

---



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Выделяют

**первичные** (генетически обусловленные)

и

**вторичные** (приобретенные, симптоматические)

тромбофилии

**До 70% случаев тромботических проблем  
могут быть связаны с генетическими  
факторами.**

Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:397–411

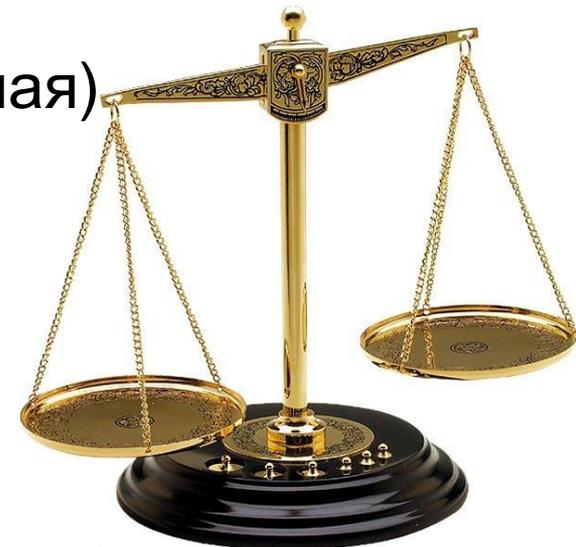


## Структурно выделяют

- Плазменное звено
- Сосудисто-тромбоцитарное звено

## Функционально выделяют системы

- Свертывания
- Противосвертывания (антикоагулянтная)
  - антитромбин III;
  - протеин С;
  - протеин S;
  - ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI);
  - кофактор гепарина II.
- Фибринолиза





## Анализ генов, контролирующих обмен фолиевой кислоты

MTR (метионин синтаза)

MTRR (метионин-синтаза-редуктаза)

MTHFR (метилентетрагидрофолат-редуктаза)

# Риск нарушений системы свертывания крови



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

## Плазменное звено гемостаза

### – Свертывающая система

- **F5 (фактор V): 1691 G>A (Arg506Gln)** (Лейден мутация)
- **F2 (протромбин): 20210 G>A**
- **FGB (фибриноген): -455 G>A**
- **F7 (фактор VII ): 10976 G>A (Arg353Gln)**
- **F13A1 (фактор XIII ): 163 G>T (Val34Leu)**

### – Система фибринолиза

- **SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G**

## Тромбоцитарное звено гемостаза

- **ITGA2 (GP Ia): 807 C>T (F224F)**
- **ITGB3 (GP IIIa): 1565 T>C (L33P)**



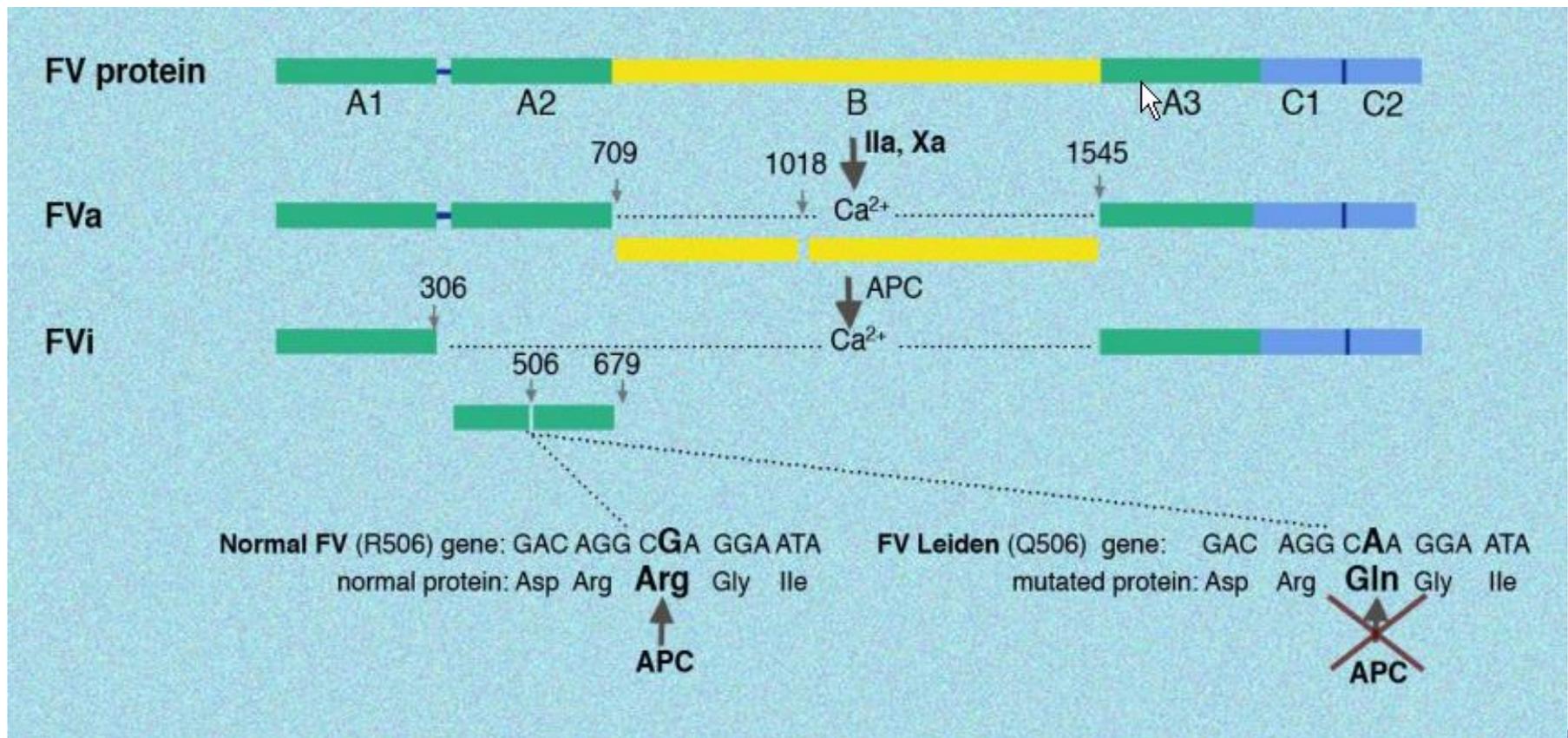
# Плазменное звено гемостаза Система свертывания крови



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

F5: 1691 G>A (Arg506Gln) - Лейденская мутация



# F5 (фактор V): 1691 G>A (Arg506Gln) (Лейден мутация)



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Физиология и генетика. Коагуляционный фактор V или фактор V свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина. Полиморфизм G1691A Leiden (аминокислотная замена Arg (R) -> Gln (Q) в позиции 506, известная также как «мутация Лейден» или «Ляйден») является показателем риска развития венозных тромбозов.

Частота встречаемости варианта А полиморфизма в популяции: 2 - 3%.

Преобладающий генотип в популяции: (G/G).

Наследование по аутосомно-доминантному типу.

## Риски

1. ТЭЛА
2. тромбозы церебральных сосудов и ишемический инсульт
3. артериальные тромбозы в молодом возрасте
4. тромбоз вен нижних конечностей

# Тромбозы вен нижних конечностей– факторы риска



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

1. Использование пероральных контрацептивов дополнительно повышает риск развития ТГВ в 30 раз у гетерозигот, в 100 раз при гомозиготном носительстве.
2. Беременность – в 16 раз повышает риск ТГВ.
3. Гормонзаместительная терапия – в 2 - 4 раза увеличивает риски.
4. Катетеризация центральных вен повышает риск ТГВ в 2 - 3 раза
5. Хирургические вмешательства – в 13 раз.
6. Инфекционные и онкологические заболевания также повышают риск развития ТГВ. Риск развития ишемического инсульта у женщин в возрасте 18-49 лет при наличии Лейденской мутации возрастает в 2,6 раза, а на фоне приёма пероральных контрацептивов увеличивается в 11,2 раза.

# F2 (протромбин): 20210 G>A



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Протромбин (коагуляционный фактор II или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина (G) нуклеотидом аденин (A) в позиции 20210. Из-за увеличения экспрессии мутантного гена уровень протромбина может быть в полтора-два раза выше, чем в норме.

Частота встречаемости варианта A полиморфизма в популяции: 2 - 5%.

Преобладающий генотип в популяции: (G/G).

Наследование по аутосомно-доминантному типу.

## Риски

1. венозные тромбозы
2. повышение рисков послеоперационной смерти
3. ишемический инсульт



# Когорты пациентов

College of American Pathologists Consensus Conference XXXVI: Diagnostic  
Issues in Thrombophilia. Arch Pathol Lab Med 2002;126:1277–1433



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

- a. Принадлежность к группе риска
- b. Семейный характер заболевания
- c. Раннее начало
- d. Атипично тяжелое течение
- e. Толерантность к терапии

## a. Ситуации высокого риска

Массивные хирургические вмешательства

Беременность и послеродовой период

Применение гормональной контрацепции или гормональной  
заместительной терапии

Применение ВРТ

Длительная иммобилизация

- a. Повторные тромбозы.
- b. Случай тромбоза в любом возрасте при наличии семейного анамнеза.
- c. Единичный тромбоз до 50 лет.
- d. Тромбозы необычной локализации (портальные, мозговые вены)
- d. Тромбоз непонятной этиологии после 50 лет.



Пожизненное  
наблюдение  
10%

Группа риска  
100%

# Риск нарушений системы свертывания крови



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

## Плазменное звено гемостаза

### – Свертывающая система

- **F5 (фактор V): 1691 G>A (Arg506Gln)** (Лейден мутация)
- **F2 (протромбин): 20210 G>A**
- **FGB (фибриноген): -455 G>A**
- **F7 (фактор VII ): 10976 G>A (Arg353Gln)**
- **F13A1 (фактор XIII ): 163 G>T (Val34Leu)**

### – Система фибринолиза

- **SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G**

## Тромбоцитарное звено гемостаза

- **ITGA2 (GP Ia): 807 C>T (F224F)**
- **ITGB3 (GP IIIa): 1565 T>C (L33P)**



# Здоровые лица, Москва и СПб (N=576)



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Ген, мутация	Генотип	Частоты генотипов в группах (%)		
		I n = 255	II n = 321	III n = 150
<i>F5, G1691A</i> ( <i>FV Leiden</i> )	G/A	2,4	2,8	0,7
	G/G	97,6	97,2	99,3
<i>F2, G20210A</i>	G/A	1,2	2,2	0,7
	G/G	98,2	97,8	99,3
<i>MTHFR, C677T</i>	T/T	8,6	8,4	5,3
	C/T	41,6	37,1	10,0*
	C/C	49,8	54,5	84,7*

\*  $P < 0.0001$  (достоверность различий частот генотипов в исследованных группах определяли с помощью метода  $\chi^2$  с поправкой Йейтса).

Частоты мутаций в генах фактора V (*FV Leiden*), протромбина (*G20210A*) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*C677T*) у русских, Калашникова с соавт., Журнал «Медицинская генетика», № 7/2006

# Распределение некоторых полиморфных вариантов генов гемостаза и фолатного цикла у больных с ТЭЛА



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Ген	Генотип	Встречаемость, %		
		Приморский край РФ, собственные данные (n=141)	Северо-Западный регион РФ, Капустин С.И., (n=593)	Уровень значимости, (p)
FGB	GA	41,8	39,5	>0,05
	AA	7,8	4,0	
F2	GA	6,4	8,0	>0,05
	AA	0,0	0,0	
F5	GA	15,6	14,9	>0,05
	AA	0,7	0,8	
ITGA2	CT	53,2	47,7	>0,05
	TT	17,7	17,5	
ITGB3	TC	38,3	29,0	>0,05
	CC	4,3	2,2	
PAI-1	5G4G	50,4	45,5	>0,05
	4G4G	39,0	18,4	
MTHFR	CT	43,3	44,2	>0,05
	TT	14,2	9,3	

# Здоровые лица, Москва и СПб (N=576)



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Ген, мутация	Генотип	Частоты генотипов в группах (%)		
		I n = 255	II n = 321	III n = 150
<i>F5, G1691A</i> ( <i>FV Leiden</i> )	G/A	2,4	2,8	0,7
	G/G	97,6	97,2	99,3
<i>F2, G20210A</i>	G/A	1,2	2,2	0,7
	G/G	98,2	97,8	99,3
<i>MTHFR, C677T</i>	T/T	8,6	8,4	5,3
	C/T	41,6	37,1	10,0*
	C/C	49,8	54,5	84,7*

\*  $P < 0.0001$  (достоверность различий частот генотипов в исследованных группах определяли с помощью метода  $\chi^2$  с поправкой Йейтса).

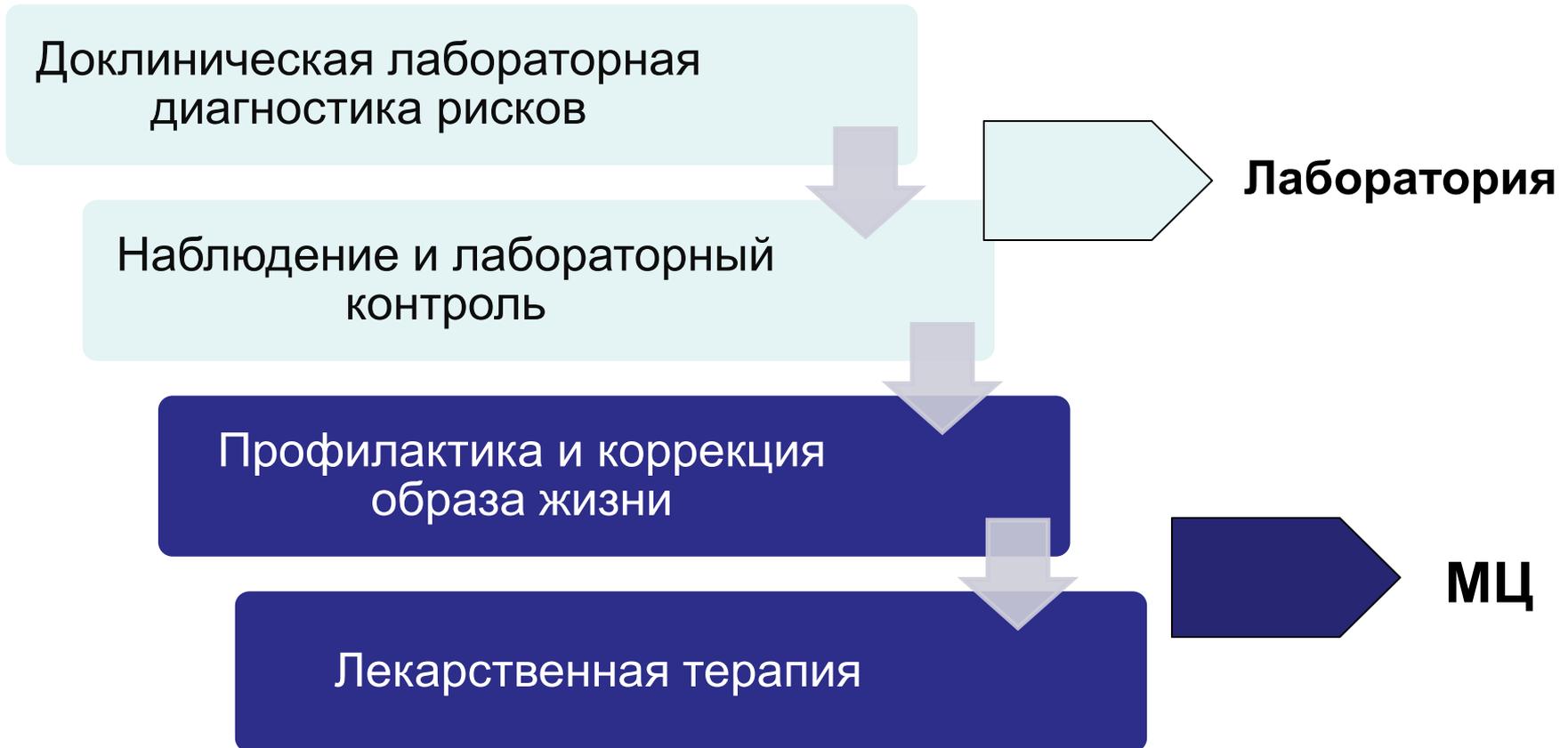


# Смещение фокуса внимания в сторону ранней диагностики



**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ





**KDL**

КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ  
ЛАБОРАТОРИИ

Тумбинская Лидия  
Викторовна, к.б.н.,  
руководитель  
направления по  
развитию маркетинга,

[www.kdllab.ru](http://www.kdllab.ru)

[lvt@moscow.kdl-test.ru](mailto:lvt@moscow.kdl-test.ru)

Моб.тел. : 8-916-108-80-98

