



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.

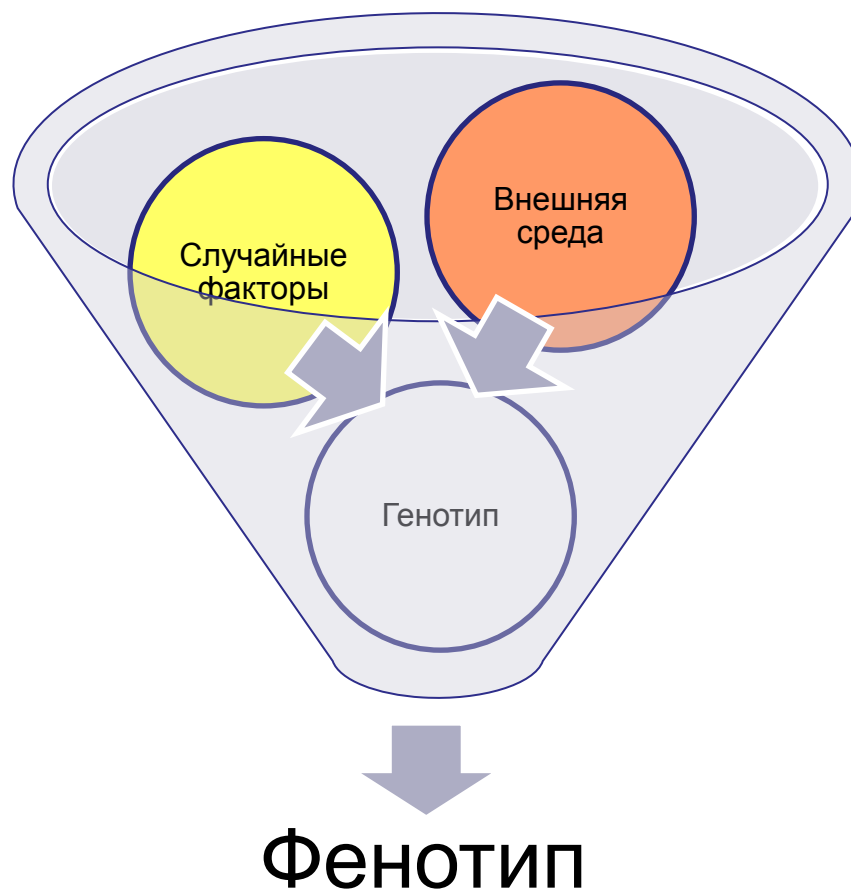


Фенотип – результат взаимодействия генотипа и факторов внешней среды



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%).

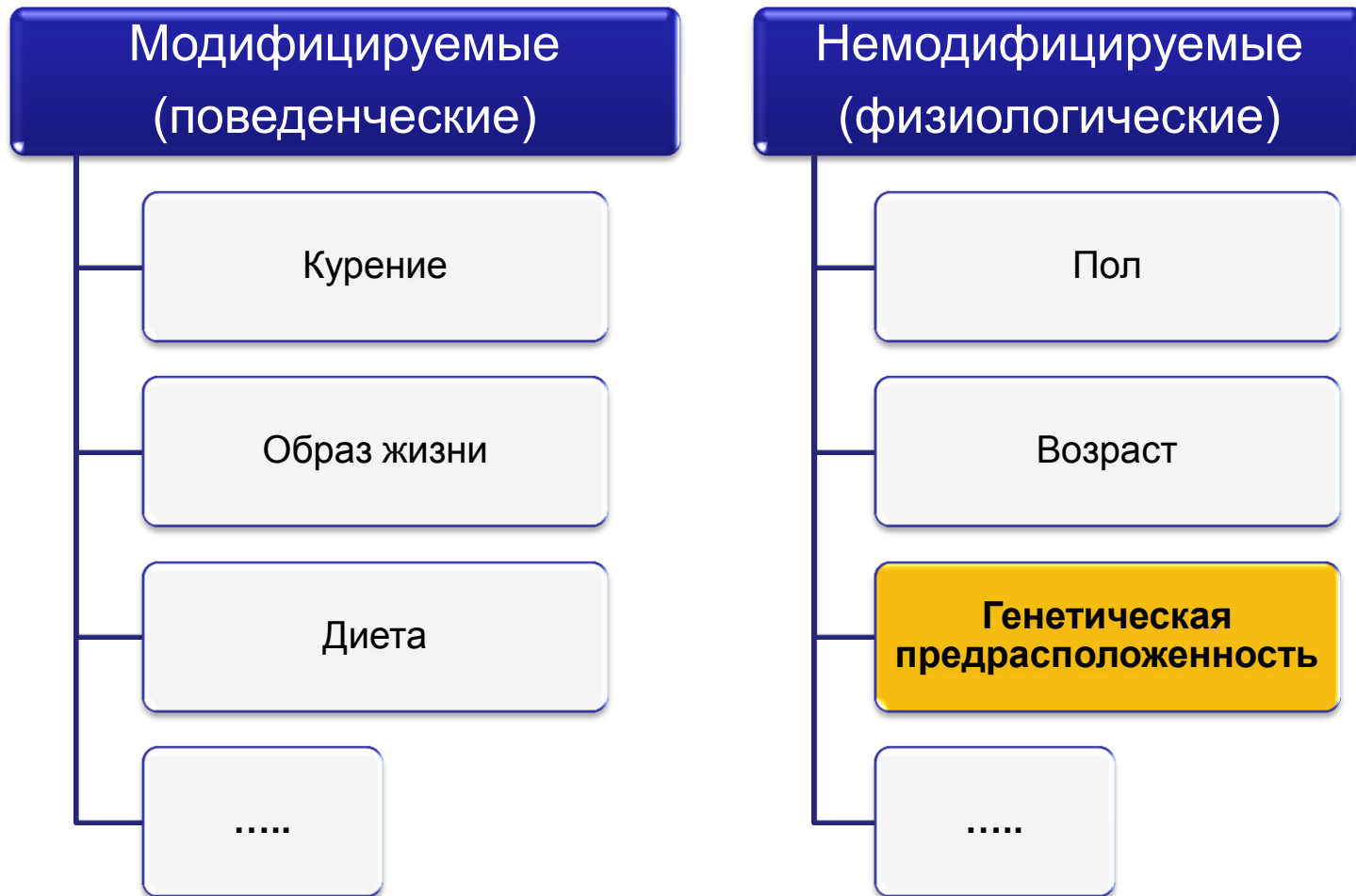


Классификация факторов риска



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	2. Риск нарушений системы свертывания крови	3. Риски возникновения тромбозов при назначении КОК и ГЗТ. Пакет «Ок!»
<p>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</p> <p>MTHFR: 677 C>T MTHFR: 1298 A>C MTRR: 66 A>G MTR: 2756 A>G</p>	<p>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</p>	<p>F5: 1691 G>A (Arg506Gln) F2 : 20210 G>A</p>

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

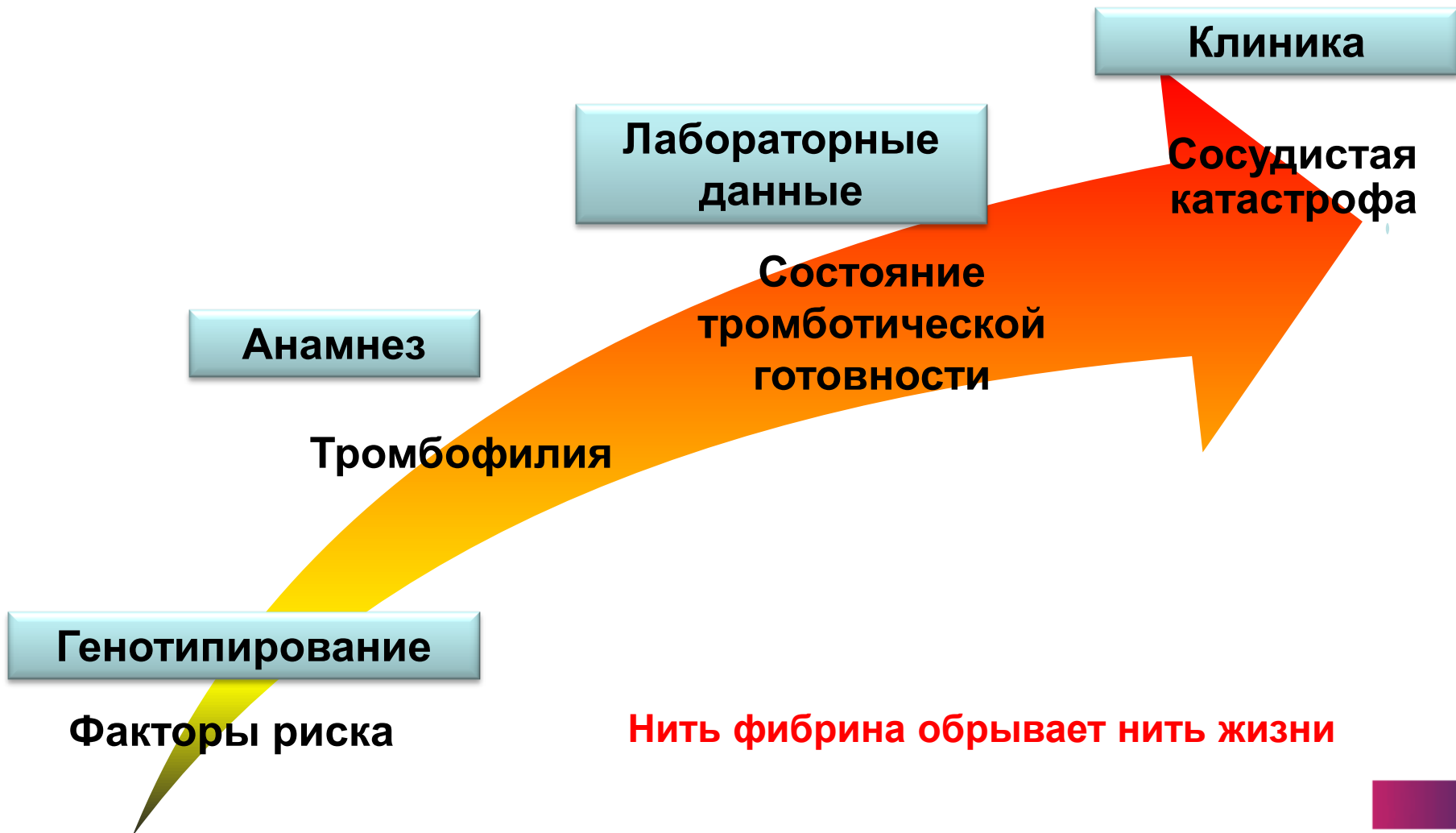
Дефиниция тромбозов



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

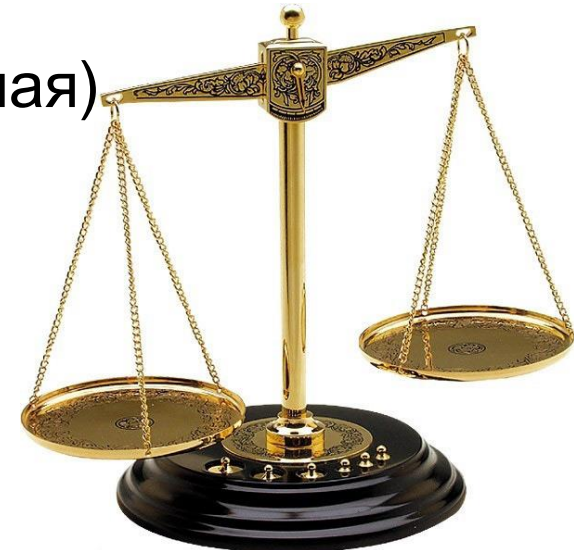


Структурно выделяют

- 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)**



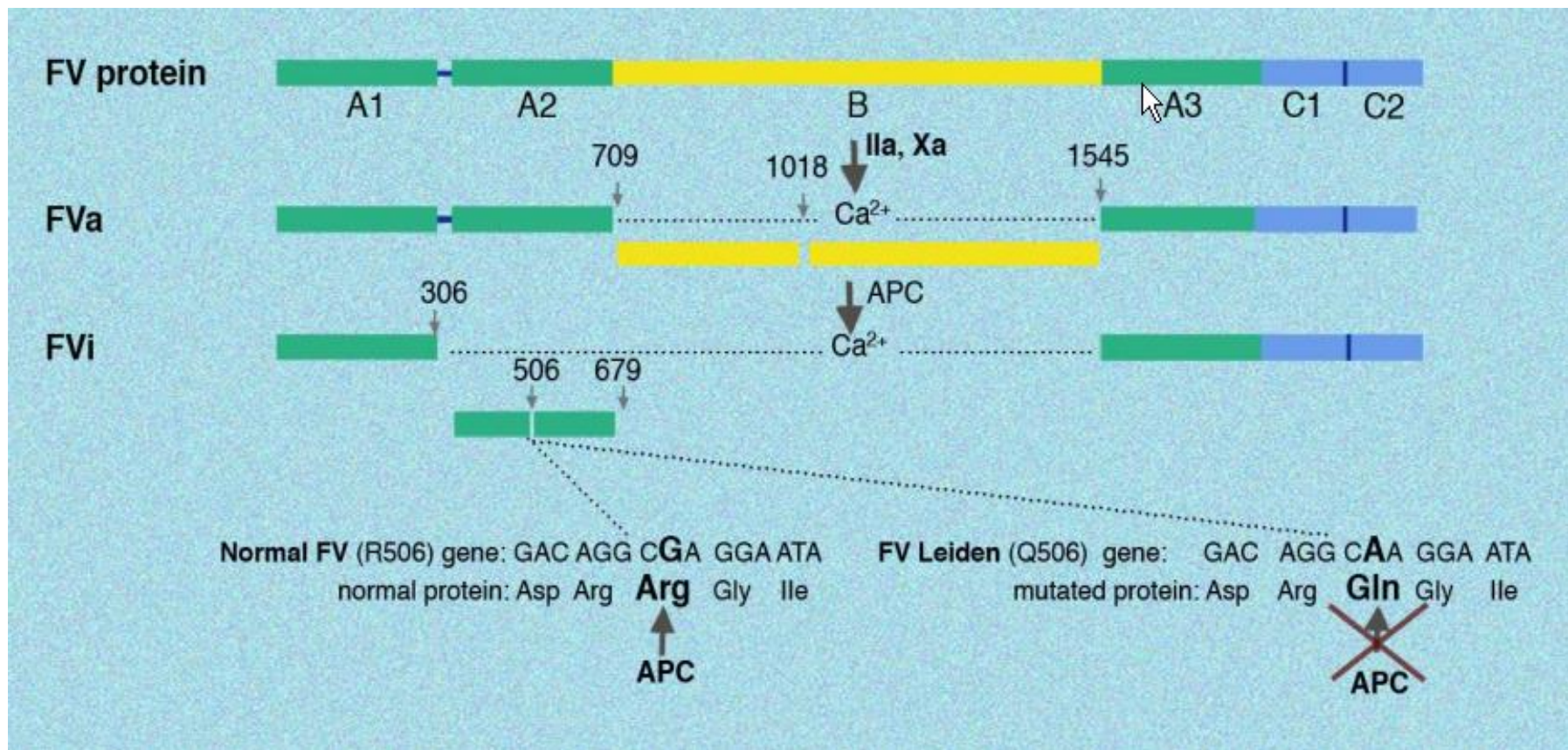
Плазменное звено гемостаза Система свертывания крови



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 χ^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 χ^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

lvt@moscow.kdl-test.ru

Моб.тел. : 8-916-108-80-98

