

ЗНАЧЕНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИХ СКЛОННОСТЬ К ТРОМБОЗАМ В ВЫБОРЕ МЕТОДОВ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Григорьева Е.Е., Николаева М.Г., Момот А.П., Сердюк Г.В.

Комитет по делам здравоохранения администрации г. Барнаула,
Городской центр планирования семьи и репродукции,
Алтайский филиал Учреждения Российской академии медицинских наук
Гематологического научного центра РАМН,
ЦНИЛ ГОУ ВПО АГМУ Росздрава,
г. Барнаул

Достаточно хорошо известна роль генетически обусловленных тромбофилий или состояний, при которых имеется врожденная склонность к раннему возникновению и рецидивированию тромбозов. Причем реализация клинически значимого события – возникновения тромбоза, происходит, как правило, при наличии или появлении дополнительных факторов риска, важными из которых являются наступление беременности, прием гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, оперативное вмешательство и другие ятрогенные воздействия. Связь приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с тромбогенными сдвигами в системе гемокоагуляции, возникновением тромбозоболической болезни интенсивно изучается последние 20 лет. Полученные в последнее десятилетие данные о наследственных формах тромбофилий, их высокая распространенность в популяции, должны, на наш взгляд, обязательно учитываться при назначении гормональной контрацепции. Согласно медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции, разработанным Всемирной Организацией Здравоохранения в 2005 году, тромбогенные мутации (фактор V Лейден, мутация протромбина, дефицит протеина S, недостаточность протеина C и антитромбина III) являются абсолютным противопоказанием для применения КОК (категория «4»). Это оправдывается рядом сообщений специалистов, согласно которым наличие уже гетерозиготной мутации фактор V Лейден на фоне приема гормональных контрацептивов увеличивает риск венозного тромбоза в 35-50 раз, тот же вариант мутации протромбина [20210 G/A] в комбинации с КОК потенцирует риск тромбозов церебральных вен в 15

раз (Макацария А.Д., Саидов Р.А., 2005; Lidegaard O., Kreiner S., 2002), а полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолат-редуктазу – МТГФР в этих же условиях увеличивает риск тромбозов в 15 раз (Bauersachs, 2000). В ряде исследований отмечается патогенетическая значимость носительства сочетаний генетических дефектов для риска возникновения тромботического процесса (Капустин С.И., 2007; Озолина Л.А. с соав., 2001). Однако роль генных взаимодействий для реализации тромбогенных эффектов при использовании гормональной контрацепции в настоящее время неизвестна и требует проведения специальных исследований. Учитывая результаты исследований, показавших тесную связь тяжелых тромботических проявлений (ТЭЛА, ТГВ) с дефектами фибринолиза, обусловленными полиморфизмом ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) (Н.А. Воробьева, И.А. Пономарева, 2007; O. Toth et al., 2005) при общесоматической патологии, эндокринных нарушениях, представляло интерес определение данного дефекта у женщин, потенциальных пользователей КОК, обратившихся на консультацию по поводу применения гормональной контрацепции.

Цель исследования:

Определение категорий приемлемости для назначения КОК (согласно рекомендациям ВОЗ, 2005) с учетом данных обследования женщин на носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов.

Материалы и методы исследования:

В исследование были включены 75 женщин фертильного возраста (средний возраст $27,2 \pm 3,7$ года) без патологии репродуктивной функции при активном обращении с целью подбора адекватного метода контрацепции. Перед назначением препаратов гормональной контрацепции все женщины прошли двухэтапное обследование. Первый этап предусматривал клиническую оценку общесоматического статуса для выявления возможных противопоказаний для применения гормональной контрацепции, второй этап включал тестирование ПЦР на фактор V Лейден [Arg506Gln], мутацию протромбина [20210 G/A], полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолат-редуктазу – МТГФР [Ala222Val] и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) [675 5G/4G], проведенное в г. Барнауле лабораторным центром «ДНК-диагностика» (к.м.н. Селиванов Евгений Владимирович).

Результаты:

При опросе женщин было установлено, что в 19 из них (25,4%) имелиотягощенный семейный тромботический анамнез: в 14,7% – эпизоды венозного тромбоза, в 12% – инфаркт миокарда и в 6%

– острое нарушение мозгового кровообращения. Клинические признаки тромбофилии при оценке общесоматического статуса выявлены у 20 обратившихся (26,7%) в виде: мигреноподобных болей (20%), периодически возникающих болей в икроножных мышцах вне связи с физической нагрузкой (12%), выпадения полей зрения (1,3%). Заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могут ограничить прием КОК, обнаружены у 32 женщин (42,6%), причем 18 из них были с отягощенным семейным тромботическим анамнезом и/или симптомами сосудистой ишемии. В соответствии с проведенным анамнестическим обследованием, которым, как правило, руководствуются при назначении КОК, определено, что 29 из 75 обратившихся женщин (38,7%) не имели противопоказаний для приема гормональной контрацепции (категория «1»), 32 женщины (42,7%) относятся к категории «2» по шкале приемлемости и могут пользоваться КОК при условии контроля со стороны врача, а 14 пациенткам (18,6%) гормонотерапия не показана (категория «3»), в силу высокого риска тромботических и ассоциированных с ними осложнений. Женщин с абсолютными противопоказаниями для назначения гормональной контрацепции (категория «4») не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Распределение женщин по группам приемлемости использования КОК в зависимости от объема обследования

Принимаемые во внимание показатели	Категория «1»		Категория «2»		Категория «3»		Категория «4»	
	всего	%	всего	%	всего	%	всего	%
Данные анамнеза, общесоматического обследования	29	38,67	32	42,67	14	18,67	0	0,00
Результаты генетического тестирования	18	24,00	11	14,67	0	0,00	46	61,33

Второй этап обследования с применением ПЦР-диагностики выявил у большинства обратившихся женщин (68%) наличие генетической формы тромбофилии, причем во всех случаях в гетерозиготном варианте. Из них у 27 женщин была определена мутация фактора V Лейден (36%), у 24 – мутация протромбина (32%), у 12 – полиморфизм МТГФР (16%) и у 15 – полиморфизм PAI-I (20%). Комбинация двух генных дефектов была определена в 16% наблюдений (12 человек), сочетания трех и более

вариантов патологии в рассматриваемой группе женщин выявлено не было. Важно отметить, что у всех женщин в ходе обследования был исключен антифосфолипидный синдром и другие гемостазиологические варианты гематогенной тромбофилии. Между тем, по данным литературы, выявляемость этих дефектов в европейской популяции существенно ниже и составляет (ориентировочно) соответственно 4%, 2%, 10% и 1% (Макацария А.Д., Бицадзе В.О, 2004; Zivelin A., et al., 1997). Полученная с европейскими данными разница, на наш взгляд, связана с недостаточно объяснимой неслучайностью выборки для обследования. Исследование проводилось в группе женщин, активно обратившихся за консультацией перед началом приема гормональной контрацепции, т.е. информированных о наличии ряда противопоказаний и возможных осложнениях.

Далее, нами было сопоставлено носительство генетических тромбоцитарных аномалий с признаками тромбофилии. При этом женщины были разделены на две группы. Первую составили 28 женщин с отягощенным семейным анамнезом и/или наличием отдельных проявлений сосудистой ишемии, вторую – 47 обратившихся без вышеперечисленных отклонений (табл. 2). Оказалось, что суммарная доля носителей обозначенных генных дефектов в 1-й группе составила 85,7% (24 из 28 женщин), тогда как у женщин 2-й группы – 57,4% (27 из 47 женщин). Анализ отдельных обнаруженных мутаций и полиморфизмов показал, что встречаемость аномалии фактор V Лейден, гена, кодирующего протромбин, полиморфизм МТГФР или РА1-1 в 1-й и 2-й группах существенно отличался и составлял соответственно: 39,3% и 12,8%; 50% и 21,3%; 7,1% и 10,6%; 25% и 17%.

Таблица 2

Встречаемость тромбогенных мутаций и полиморфизмов у женщин, обратившихся по поводу назначения средств гормональной контрацепции

Носительство генетических тромбоцитарных аномалий	Первая группа (n=28)		Вторая группа (n=47)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
нормозиготы	4	14,29	20	42,55
мутация фактор V Лейден	11	39,29	6	12,77
мутация протромбина	14	50,00	10	21,28
полиморфизм МТГФ	2	7,14	5	10,64
полиморфизм РА1-1	7	25,00	8	17,02

Однако наиболее важным критерием разницы явилось наличие в 1 группе носительства межгенных комбинаций в 35,7% наблюдений, тогда как во второй – в 4,2%. В частности, в 1-й группе, одновременное носительство мутации фактор V Лейден и мутации протромбина определено в 25% случаев, полиморфизм МТГФР в сочетании с полиморфизмом PAI-I в 7,1%, межгенное взаимодействие мутации фактор V Лейден и полиморфизма PAI-I в 3,5%. Во второй группе межгенное взаимодействие определено исключительно в комбинации мутации фактор V Лейден с полиморфизмом PAI-I у 4,3% женщин (Рис. 1).



Рис. 1. Встречаемость ассоциаций тромбогенных мутаций и полиморфизмов у женщин при выборе метода контрацепции

Дополнительное исследование связи предрасположенности к тромбофилии (выявленной на этапе опроса) в сопоставлении с носительством генетических тромботических аномалий показало, что 11 женщин из первой группы (14,7%), имеющих отягощенный семейный тромботический анамнез и наличие отдельных проявлений ишемии, являются носителями аномальных генов в 100% случаев (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость частоты встречаемости генетических тромботических мутаций и полиморфизмов от предрасположенности к тромбофилии (по данным опроса)

Носительство генетических тромботических аномалий	Первая группа (n=28)						Вторая группа (n=47)	
	С отягощенным семейным тромботическим анамнезом (n=19)		С наличием отдельных проявлений сосудистой ишемии (n=20)		С отягощенным семейным тромботическим анамнезом и наличием отдельных проявлений сосудистой ишемии (n=11)		Абс. число	%
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%		
нормозиготы	4	21,05	0	0	0	0	20	42,55
мутация фактор V Лейден	10	52,63	9	45	8	72,73	6	12,77
мутация протромбина	2	10,53	13	65	8	72,73	10	21,28
полиморфизм МТГФ	2	10,53	0	0	2	18,18	5	10,64
полиморфизм PAI-1	3	15,79	6	30	2	18,18	8	17,02

Основным статистически значимым отличием этой группы женщин является высокий удельный вес носителей отдельных мутаций – фактор V Лейден и протромбина (по 72,7%), причем одновременное носительство этих аллелей зарегистрировано в 7 из 11 случаев (Рис. 2).

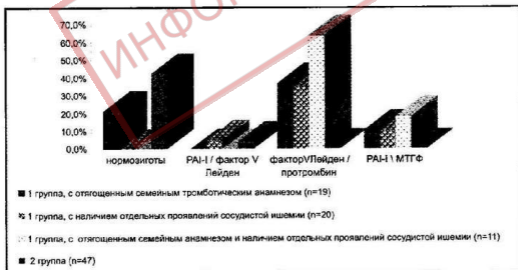


Рис. 2. Удельный вес комбинаций генетических тромботических аномалий, ассоциированных и неассоциированных с семейным тромботическим анамнезом и проявлениями сосудистой ишемии

Учет данных тестирования ПЦР на вышеуказанные тромбогенные генетические мутации позволил сформировать следующее распределение по категориям приемлемости применения гормональной контрацепции: 18 женщин (24%) не имели противопоказаний для назначения КОК (категория «1»), 11 (14,7%) составляли «2» категорию приемлемости и 46 пациенток (61,3%) имели абсолютные противопоказания к назначению гормонотерапии (категория «4») (Рис. 3).

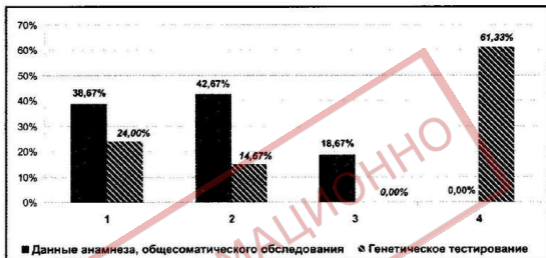


Рис. 3. Распределение женщин по группам приемлемости использования КОК в зависимости от объема обследования

По результатам генетического тестирования «4» категорию, как показано на рис. 4, составили: носители межгенных комбинаций (мутация фактор PAI-I/ V Лейден, мутация фактор V Лейден/мутация протромбина, PAI-I/МТГФ) – в 16% наблюдений, носители мутации фактор V Лейден (в 9,33%), протромбина (в 22,67%) и полиморфизма PAI-I (в 13,33%). Наличие мутации фактор V Лейден, мутации протромбина и их ассоциация определены экспертами ВОЗ как абсолютные противопоказания для назначения КОК, однако, учитывая тесную связь тромботических проявлений с дефектами фибринолиза, обусловленными полиморфизмом PAI-I, мы считаем, что носительство данного полиморфизма также является абсолютным противопоказанием для использования комбинированных оральных контрацептивов.

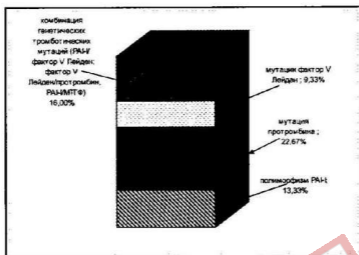


Рис. 4. Удельный вес генетических тромботических аномалий, полиморфизмов и их комбинаций, составляющих «4» категорию приемлемости к применению КОК (по результатам ПЦР-диагностики)

Согласно результатам проведенного нами обследования установлено, что по данным анамнеза и общесоматического обследования 81,3% («1» и «2» категории) женщин не имеют противопоказаний для назначения КОК; 18,7% составили «3» категорию и использование КОК в этой группе не рекомендуется, при этом не определено ни одной пациентки, имеющей абсолютные противопоказания для назначения комбинированных оральных контрацептивов.

Однако, согласно результатам генетического тестирования, выявлено, что только у 38,7% обратившихся женщин использование КОК не противопоказано («1» и «2» категории), а 61,3% женщин имеют абсолютные противопоказания для применения комбинированных оральных контрацептивов («4» категория). Таким образом, алгоритм обследования женщин при выборе метода контрацепции должен включать как клинические данные (сбор данных анамнеза, оценка соматического статуса), так и определение возможных тромбогенных сдвигов, обусловленных, прежде всего, генетическими мутациями и полиморфизмами.

Полученные данные, на наш взгляд, рано переносить на краевую популяцию женщин, нуждающихся в выборе метода контрацепции, прежде всего, учитывая имеющееся число наблюдений и отсутствие данных по встречаемости генного полиморфизма у населения Алтайского края.

Выводы:

1. Проведенные нами исследования показали, что клинико-лабораторное обследование женщин позволяет выявить генетически обусловленные гемостазиологические противопоказания к назначению комбинированных оральных контрацептивов. При выполнении рекомендованного нами алгоритма исследований возможно сведение к минимуму риска развития тромботических осложнений.

2. У женщин репродуктивного возраста с отягощенным семейным тромботическим анамнезом и/или наличием отдельных проявлений сосудистой ишемии носительство тромбогенных генетических аномалий встречается достоверно чаще (в 1,5-2,9 раза), чем в группе здоровых женщин, с преобладанием мутации в гене протромбина и мутации фактор V Лейден.

3. В группе женщин с предрасположенностью к тромбофилии выявляется высокий удельный вес носительства сочетаний двух мутаций (от 46% до 81,8%), именно они составляют основную группу риска по возникновению и манифестации тромботического процесса, что делает тестирование на генетические формы тромбофилии у данных пациенток обязательным этапом перед назначением гормонотерапии.

4. Учитывая тесную связь тяжелых тромботических проявлений (ТГВ, ТЭЛА) с дефектами фибринолиза, обусловленными полиморфизмом PAI-I, мы считаем, что носительство данного полиморфизма должно относиться к факторам, исключающим применение комбинированных оральных контрацептивов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьева Н.А., Пономарева И.А. Клинико-лабораторная диагностика тромбозов легочных артерий. Монография. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2007. – 137 С.

2. Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоза: автореф. дис. ...докт. биол. наук / К.С. Капустин.- СПб., 2007.- 41 С.

3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромбофилическая терапия в акушерской практике.- М.: «Триада-Х», 2003.- 904 С.

4. Макацария А.Д., Саидова Р.А., Бицадзе В.О., Аляутдина О.С., Джангидзе М.А., Мищенко А.Л., Маров С.В. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния.- М.: «Триада-Х», 2004.- 240 С.

5. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю., Макаров О.В., Стукачева Е.А., Струкова С.М., Мирошников А.И. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) среди беременных московской популяции и их связь с патогенезом. // Тромбоз, гемостаз, реология, 2001.- № 1 (5) - С. 47-53.

6. Toth O., David M., Habon T. et. al. Type I antithrombin deficiency as a cause of arterial and venous thrombosis in a famili with severi thrombophilia. // Orv Hetil., 2005. – Oct 9; 146 (41). – P. 2121-5.

7. Zivelin A., Griffin J.H., Xu X. et al. A singl genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. // Blood., 1997. – V. 89. – P. 397- 402.

ИНФОРМАЦИОННО