



Встречаемость полиморфизмов F7 и F13 факторов свертывания крови у детей с тромбозами и наследственной тромбофилией

Богданова Анна Сергеевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО ДВГМУ

Тромбофилия

Тромбофилия — Тромбофилия не является какой-либо болезнью, но представляет собой патологическое состояние, вызванное комбинацией постоянных и/или временных факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), объективные сведения о котором (которых) могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза (Момот А.П., 2012).

Тромбофилия

может реализоваться

в виде тромбозов

или длительно протекать

бессимптомно.

Всегда необходим
триггерный механизм.

Патогенез тромбофилии



Единой классификации на сегодня нет. Выделяют наследственные, приобретенные и формы, которые могут, как быть наследственными, так и приобретенными.

Среди Тромбофилий наиболее изученными являются:

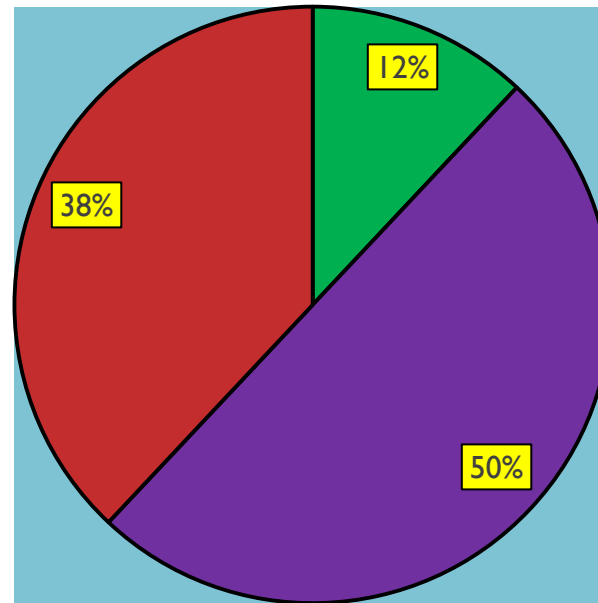
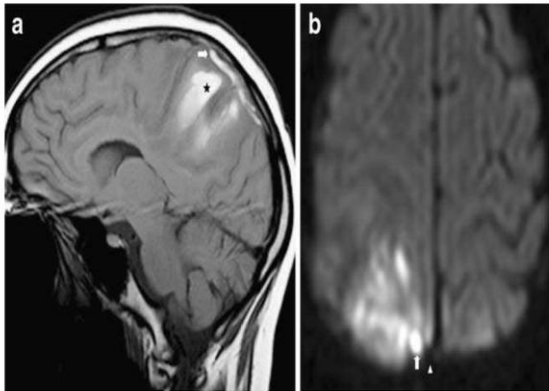
- Лейденовская мутация F5
- Полиморфизм F2
- Нарушение фолатного цикла:
MTHFR A1298C,
MTHFR C677T,
MTRR A66G,
MTR A2756G
- Дефицит АТ – III
- Дефицит протеина С и протеина S
- Ингибитор плазминогена PAI-1
- Нарушения в тромбоцитарном звене:
ITGA2
ITGB3



Клинические проявления ТФ – тромбозы различной локализации

Дефицит антитромбина

Церебральный тромбоз (ОЛЛ, L-asr)



- новорожденные
- дети от 1 мес до 10 лет
- дети с 10 -18 лет

Легочная ангиография при массивной ТЭЛА



Рекомендации ЕКО по диагностике и лечению ТЭЛА (2008)



Среди полиморфизмов факторов свертывания крови есть такие, при наличии которых возможна защита от тромбозов:

Антитромботические свойства полиморфизмов F7 и F13 факторов свертывания крови

Среди полиморфизмов генов свертывания крови имеются нарушения в генах F7 и F13. При этом риск тромбозов снижается за счет нарушения формирования фибрина и его стойкости. Таким образом, обеспечивается защитный эффект от тромботических реакций.

Так, например, при **полиморфизме гена F7** в позиции 10976 происходит замена гуанина (G) на аденин (A) (генетический маркер G10976A) и изменяет биохимические свойства фактора VII. Частота встречаемости полиморфизма F7 14-16% у представителей европеоидной расы. Генотип AA снижает активность проконвертина на 72 % по сравнению с генотипом GG, который наиболее часто встречается в популяции. Данный полиморфизм в гомозиготном варианте (AA) ассоциирован с низкой вероятностью инфаркта миокарда, даже при наличии ангиографических изменений при тяжелом коронарном атеросклерозе, а лица с гетерозиготным типом (генотип AG) имеют риск возникновения инфаркта миокарда в 2 раза меньше, чем носители генотипа GG. Хотя наличие генотипов GA и AA у беременных способствует высокому риску после родового кровотечения [1,2].

При **полиморфизме гена F13 в позиции** 103 гуанин (G) заменяется на тимин (T) - G103T. В результате фибриновые сгустки получаются тонкими, а тромб несостоятельным. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, имеющих полиморфизм G103T по сравнению с контролем, доказан защитный эффект присутствия в генотипе аллели T [2,3].

Таким образом, при наличии полиморфизмов в генах **F7 и F13** риск тромбоэмболических осложнений снижается. Отмечено, что у пациентов с тромбозами в анамнезе, гомозиготный вариант данных полиморфизмов встречается реже, чем у здоровых людей. Наличие генетических маркеров тромбофилии, например, при нарушении фолатного цикла, протективное действие полиморфизмов F7 и F13 снижено [1-4].

В педиатрической практике, как в отечественной, так и в зарубежной литературе имеется очень мало информации на эту тему.

-
1. Значение полиморфизмов генов факторов VII и XIII системы свертываемости крови в патогенезе нетравматического асептического некроза головки бедренной кости / М.А. Панин, Н.В. Загородний, А.В. Бойко, Л.М. Самоходская, М.Д. Абакиров, Е.Е. Волков // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 1. С. 43-47. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-1-43-47.
 2. Гороховский А.Н. Ген F7: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/F7>. (Дата обращения: 03.04.2025).
 3. Factor XIII Val34Leu polymorphism and recurrent myocardial infarction in patients with coronary artery disease / R.P. Kreutz, A. Bitar, J. Owens, Z. Desta, J.A. Breall, E. von der Lohe, A. Sinha, M. Vatta, P. Nystrom, Y. Jin, D.A. Flockhart // J. Thromb. Thrombolysis. 2014. Vol. 38, No 3. P. 380-387. DOI: 10.1007/s11239-014-1059-4.
 4. Ames PR, D'Andrea G, Arcaro A et al. Homozygous MTHFR C677T carriers develop idiopathic portal vein thrombosis 20 years earlier than wild type. Blood Coagul Fibrinolysis. 2024 Jun 1;35(4):180-186. doi: [10.1097/MBC.0000000000001299](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001299)

Целью исследования явилось выявление генетических маркеров антитромботических состояний у детей с наследственной тромбофилией и оценки их протективной способности тромботических состояний.

Задачи:

1. Определить частоту встречаемости полиморфизмов генов F7 и F13 факторов свертывания крови у детей, имеющих маркеры наследственной тромбофилии.
2. Установить наличие комбинационных связей между полиморфизмами F7 и F13 у детей и маркерами тромбофилии и выявить имеются ли различия по полу.
3. Проанализировать антикоагуляционные возможности полиморфизмов F7 и F13 при комбинациях с другими полиморфизмами генов факторов свертывания крови у детей с тромбозами.

Материалы и методы

Мы обследовали 29 детей, средний возраст (1 мес. ± 0,5 мес.) г. Хабаровска и Хабаровского края, в клинике которых имелись тромбозы при подтвержденных генетических маркерах тромбофилии.

Девочек 13 человек (44,8 %), мальчиков 16 (55,2 %).

Объектом исследования явилась венозная кровь с калиевыми солями этилендиаминтетрауксусной кислоты. Детекция амплификации проводилась с помощью ДТ-96 «ДНК-Технология» в режиме реального времени с применением Тест-системы для аллельной дискриминации генов тромбофилий: [F7: G10976A (rs6046)] и [F13A1: G103T (rs5985)].

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью методов биомедицинской статистики, реализованных в Excel 20 и Statistica 10. Расчет различий проведен с помощью критерия Пирсона (хи-квадрат), в случаях значений менее или равно 5 использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Исследование проведено в медико-генетической консультации Перинатального Центра им. Проф. Г.С. Постола Минздрава Хабаровского края в период 2017-2025 гг.

Благодарю за помощь заведующую Сикору Н.В. и сотрудников медико-генетической консультации Перинатального Центра им. Проф. Г.С. Постола Минздрава Хабаровского края.

Результаты и обсуждение

У 29 детей с тромбозами разной локализацией в **100 %** случаев имелись генетические маркеры тромбофилии.

Преобладают гетерозиготные формы.

Популяция равновесна, согласно закону Харди-Вайнберга.

Наиболее распространены полиморфизмы в генах:

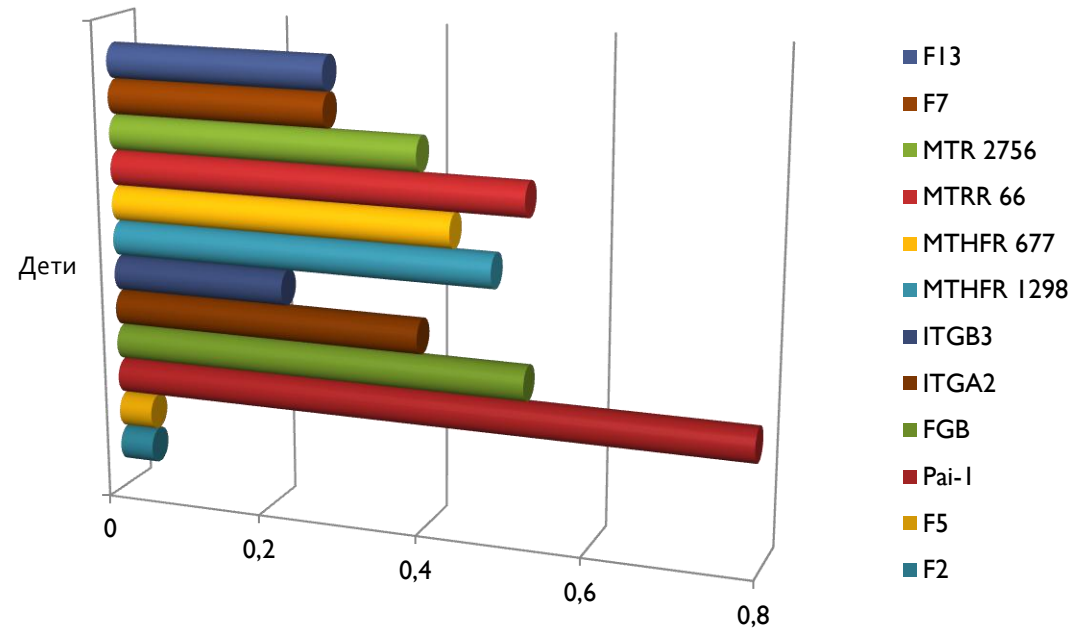
PAI-1 с частотой встречаемости 0,790, MTRR66 – 0,621 и FGB – 0,517.

Мутации в генах F2 и F5 встретились с по 0,030, выявлены у мальчиков.

Комбинации F2 + F5 на данном этапе исследования не зарегистрировано.

Среднее число полиморфизмов генов на одного ребенка у девочек составило 4, а у мальчиков 5.

Полиморфизмы в генах F7 и F13 встретились с одинаковой частотой по 0,276, представлены генотипом G/A .



Однако, оценивая встречаемость данных полиморфизмов генов в зависимости от гендерной принадлежности, видим, что изменения в генах факторов свертывания крови с разной интенсивностью выявляются у мальчиков и у девочек. Хотя данные полиморфизмы с половыми хромосомами не связаны. В литературе нет данных по этому факту.

Так, например, статистически значимо полиморфизм F13A1G103T, G>A, генотип (G/A) встретился у мальчиков ($p \leq 0,04$).

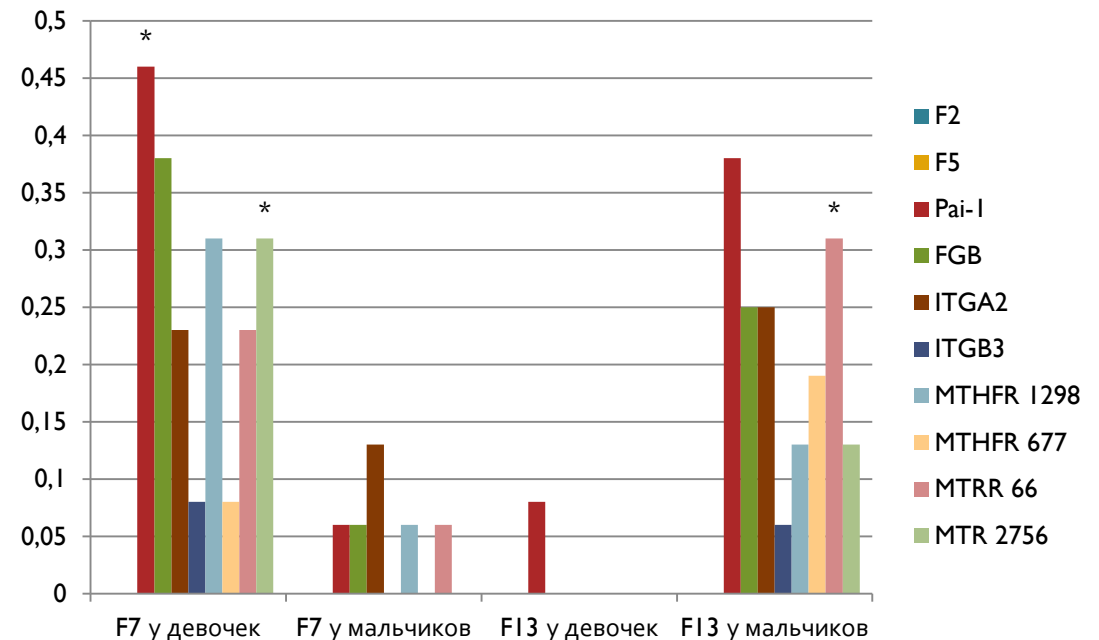
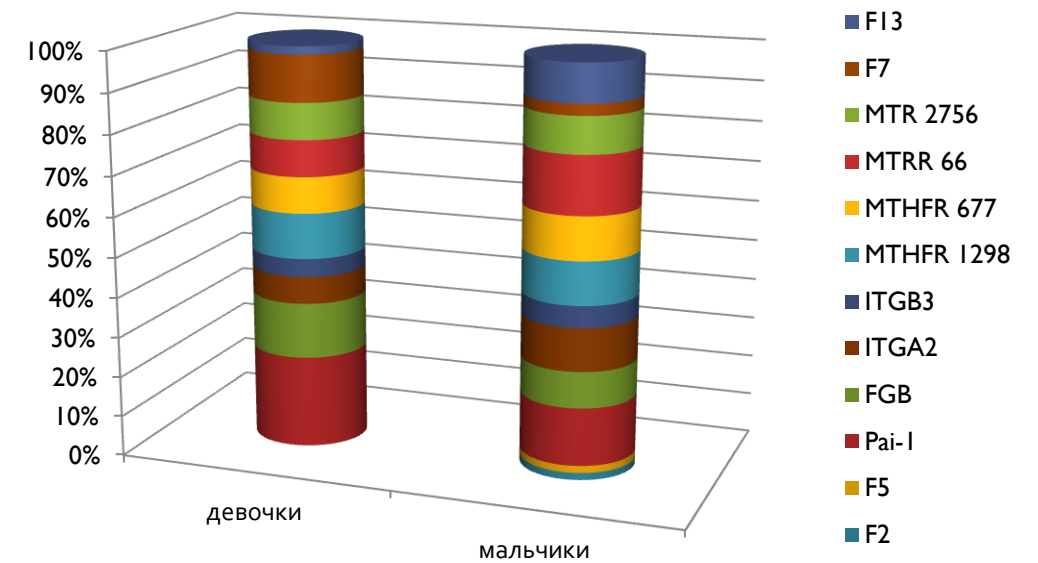
Изменения в гене F7 свертывания крови преобладало у девочек.

Так же имеются различия в зависимости от пола между полиморфизмами генов TF и их комбинациями.

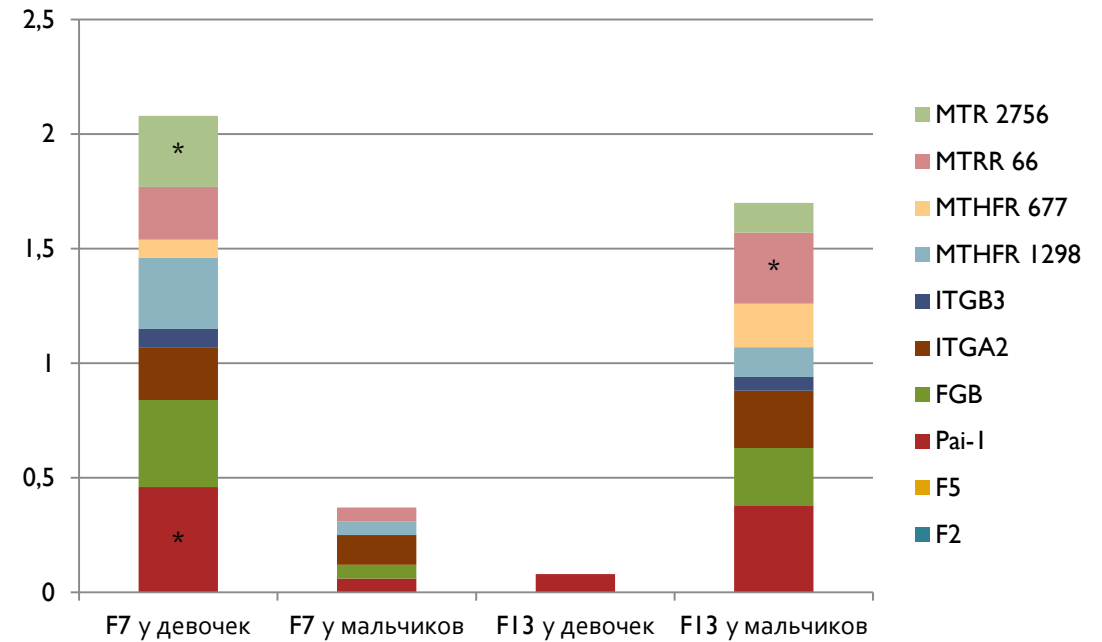
Сочетания полиморфизма F7G10976A, G>A у девочек зарегистрировано с изменениями в генах ингибитора плазминогена PAI-1с.- 675, 5G/4G с частотой 0,461, $p \leq 0,03$; синтеза фибриногена FGBс. – 455, G>A с частотой 0,385, $p \leq 0,02$, метионин-синтазы MTR A2756G, A>G и метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR1298, A>C с одинаковой частотой: 0,308, $p \leq 0,05$ в сравнении с комбинациями с геном F13.

А у мальчиков же полиморфизм гена фибриназы F13A1G103T, G>A статистически значимо был комбинирован с изменениями в гене ингибитора плазминогена PAI-1с.- 675, 5G/4G с частотой 0,375, $p \leq 0,04$, в сравнении с комбинациями гена F7, соединение с другими полиморфизмами в генах тромбофилии у них оказались статистически незначимыми на данный момент наблюдения.

Сочетание F7+F13 встретилось у мальчиков с частотой 0,1255.

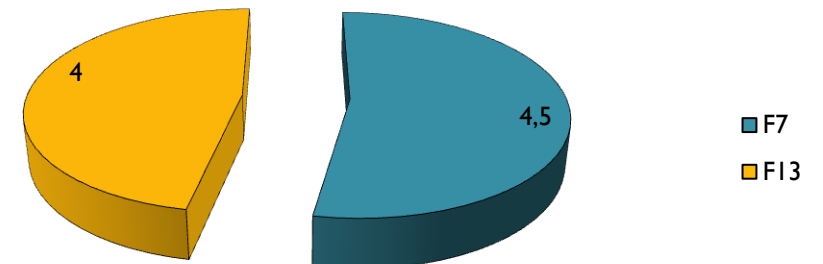


Сравнивая преобладания комбинаций полиморфизмов факторов свертывания крови с разнонаправленным действием по отношению к тромбообразованию между группами девочек и мальчиков, видим, что дезорганизация F7 чаще сочетается с нарушениями в гене ингибитора плазминогена ($p \leq 0,02$) и метионин-синтазы ($p \leq 0,03$) у девочек, в то время как у мальчиков превалирует комбинация нарушения гена фибриназы с изменениями в гене метионин-синтазы-редуктазы, $p \leq 0,05$.



Необходимо отметить, что среднее число комбинаций полиморфизма гена F7 с генетическими маркерами тромбофилии на одного человека составило 4,5, а при нарушении в гене F13 - 4. Вероятно, наличие такого числа комбинаций способствует снижению значимости антикоагуляционных проявлений полиморфизмов генов F7 и F13 и не способны проявить защитные реакция против тромбообразования, так как у всех детей имелись тромбозы разной локализации.

Число комбинаций полиморфизмов F7 и F13 с маркерами ТФ



Заключение:

- У 29 детей с тромбозами разной локализацией в 100 % случаев имеются генетические маркеры тромбофилии. Преобладают гетерозиготные формы. Наиболее распространены полиморфизмы в генах: PAI-1 с частотой встречаемости 0,790, MTRR – 0,621 и FGB – 0,517.
- Полиморфизмы в генах F7 и F13 встретились с частотой по 0,276, представлены генотипом G/A, с разной частотой встречаются среди девочек и мальчиков. Статистически значимо полиморфизм F13 встречается у мальчиков ($p \leq 0,04$). Сочетания с изменениями в генах TF различны: у девочек F7G10976A, G>A связан с изменениями в генах ингибитора плазминогена PAI-1c.- 675, 5G/4G с частотой 0,461, $p \leq 0,03$; синтеза фибриногена FGBc. – 455 G>A с частотой 0,385, $p \leq 0,02$, метионин-синтазы MTRR2756G, A>G и метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR1298, A>C с одинаковой частотой: 0,308, $p \leq 0,05$ в сравнении с комбинациями гена F13. У мальчиков полиморфизм гена фибриназы F13A1G103T, G>A комбинирован с изменениями в гене ингибитора плазминогена PAI-1c.- 675, 5G/4G с частотой 0,375, $p \leq 0,04$, в сравнении с комбинациями гена F7.
- В сравнении по гендерному признаку дезорганизация седьмого гена свертывания крови достоверно значимо сочетается с нарушениями в гене ингибитора плазминогена ($p \leq 0,02$) и метионин-синтазы ($p \leq 0,03$) у девочек, в то время как у мальчиков превалирует комбинация нарушения генов фибриназы и метионин-синтазы-редуктазы, $p \leq 0,05$.
- Комбинация полиморфизмов в генах F7 и F13 у детей с тромбозами, имеющих генетические маркеры тромбофилии, в среднем встречается в количестве равным четырем, при этом их защита от тромбообразования сведена к нулю.

Благодарю за внимание !

