

МУТАЦИЯ ГЕНА MTHFR C677T: ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПА НА ЧАСТОТУ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время активно исследуются вопросы, связанные с ролью наследственных дефектов гемостаза при привычной потере беременности. Среди последних углубленно изучается мутация термоллабильного фермента метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T, которую обычно связывают с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови [3]. Считается, что скринингового исследования на данный вид мутации проводить не следует, так как назначение фолиевой кислоты для профилактики пороков нервной трубки у плода и добавление ее в рацион снижает уровень гомоцистеина. Вместе с тем, связь мутации гена MTHFR C677T с репродуктивными потерями в зависимости от типа наследования, сочетания с другими видами наследственных или приобретенных тромбофилий, с уровнем гомоцистеина в плазме крови требует уточнения. Следует отметить, что данная мутация относится к генному полиморфизму, который обычно рассматривается как нейтральная мутация, не приводящая к заметным нарушениям функции гена, в то время как "мутациями" обычно называют изменения, приводящие к выраженному нарушению работы гена. Принято называть полиморфизм гена MTHFR C677T мутацией, что, по-видимому, связано с общеизвестными данными о высоком риске различных, в том числе тромбоэмболических осложнений [2, 4].

Гомоцистеинурия — тяжелый наследственный дефицит нескольких ферментов метаболизма гомоцистеина, таких как CBS, метионин синтетазы, MTHFR. Дефект обусловлен возникновением различных типов мутаций: сплайсинг, нонсенс- и миссенс-мутаций. Мутация, затрагивающая путь транссульфурирова-

ния, при котором конечным продуктом является цистеин, приводит к повышению концентрации в плазме как гомоцистеина, так и метионина. В случае, если происходят нарушения реакций реметилирования, концентрация метионина в плазме крови остается в пределах нормы или незначительно снижается [1, 8].

Ферментные мутации, связанные с гипергомоцистеинемией, в настоящее время насчитывают 92 CBS мутации и 24 мутации MTHFR. Результатом одной из мутаций MTHFR является термоллабильный вариант гена MTHFR. Трансфераза (метионин синтетазы) также может проявлять полиморфизм, но корреляции между уровнем гомоцистеина и генотипом не найдено. Мутации ферментов синтеза коэнзима кобаламина (Cbl C, D, E, F или G) нарушают образование косубстрата метил-В₁₂. Эти мутации также редко вовлечены в патогенез гипергомоцистеинемии [2, 5].

Особо следует отметить, что мутация MTHFR C667T, в особенности гомозиготная форма мутации, помимо привычного невынашивания является причиной ряда других акушерских осложнений. Поскольку мутация MTHFR C667T может сопровождаться наряду с повышением уровня гомоцистеина дефицитом фолата, соответственно, могут иметь место и клинические проявления дефицита фолата. В частности, известно, что дефицит фолата вызывает дефекты нервной трубки у плода, что впервые было отмечено Hibbard и Smithells в 1965 г. Они обнаружили, что 69% женщин, родивших детей со структурными аномалиями нервной системы имели дефицит фолата, и только у 17% женщин, родивших детей с подобными отклонениями, уровень фолата был нормальным. Помимо этого, у бере-



З. М. Дубоссарская

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
факультета последипломного образования
ГУ "Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины"*

менных с мутацией MTHFR C667T и дефицитом фолата обнаруживается макроцитарная анемия, которую часто, не зная генеза анемии, врачи безуспешно лечат препаратами железа [6, 7].

Целью нашего исследования стало определение возможной связи генотипа мутации гена MTHFR C677T с репродуктивными потерями, тромботическими и гестационными осложнениями и гипергомоцистеинемией.

Матеріал и методи

Обследовано 37 пациенток с синдромом привычной потери беременности и мутацией гена MTHFR C677T. Использованы общеклинические и специальные методы исследования.

Результаты исследования

У 12 женщин (33%) имела место гомозиготная и у 25 (68%) — гетерозиготная мутация гена MTHFR C677T. Возраст женщин в группе с гомозиготной мутацией составил $33,6 \pm 3,4$ года, а у женщин с гетерозиготной мутацией MTHFR C677T — $34,7 \pm 4,5$ лет.

Анализ анамнестических данных выявил, что при гомозиготной мутации гена MTHFR C677T почти у каждой четвертой (25,6%) пациентки отмечались различные тромбоэмболические осложнения. При гетерозиготной мутации тромбоэмболические осложнения отмечались в 8,7% случаев при сочетании с антифосфолипидным синдромом (АФС).

При проведении сравнительного анализа количество репродуктивных потерь среди пациенток с гомозиготной мутацией гена MTHFR C677T было в 1,5 раза больше ($5,0 \pm 1,1$ и $2,6 \pm 1,0$; $p < 0,05$), также достоверно чаще отмечалось сочетание с приобретенной тромбофилией (АФС) — 45,5 и 17,1%; $p < 0,05$. В то же время, умеренная гипергомоцистеинемия среди этой когорты женщин встречалась достоверно реже, чем среди пациенток с гетерозиготным типом наследования мутации гена MTHFR C677T (9,0 и 30,4%; $p < 0,001$).

Таким образом, по сравнению с гетерозиготной мутацией отношение шансов (ОШ) репродуктивных

потерь при гомозиготной мутации гена MTHFR C677T составило 13 (95% ДИ (1,3—150,02)).

На этапе подготовки к беременности всем женщинам было проведено комплексное обследование с последующей коррекцией реологических, иммунологических нарушений, лечением инфекционно-воспалительных процессов. При этом у всех женщин-носительниц гомозиготной мутации гена MTHFR C677T была выявлена активация внутрисосудистого тромбогенеза, которая в ряде случаев потребовала применения интенсивных методов лечения. После коррекции выявленных нарушений в инфекционном, гемостазиологическом статусах на фоне приема низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и фолатов была разрешена беременность. В то же время, ни одна из женщин с гетерозиготной мутацией гена MTHFR C677T не нуждалась в проведении противотромботической терапии НМГ при подготовке к беременности.

Что касается частоты осложнений при данной беременности, то достоверные различия касались частоты прерывания беременности по типу неразвивающейся беременности в 6—7 недель при гомозиготном носительстве (21%), а также достоверно более высокой частоты (в 3,5—4 раза) активации внутрисосудистого тромбогенеза в I—II триместрах беременности, что требовало постоянной противотромботической терапии в профилактических или терапевтических дозах. При этом различия в частоте активации бактериально-вирусной инфекции, угрозе прерывания беременности были недостоверными.

Кроме того, анализ течения беременности при гетерозиготном типе наследования мутации гена MTHFR C677T показал, что при изолированной гетерозиготной мутации показатели гемостаза колебались в допустимых пределах, не требовавших лечения, в то время как при сочетании с АФС происходила активация внутрисосудистого тромбогенеза, требующая противотромботической терапии НМГ и нередко сопровождавшаяся повышенным риском развития осложнений беременности и послеродового периода.

Таким образом, отношение шансов развития гестационных, в том числе тромботических, осложнений при гомозиготной мутации гена MTHFR C677T составило 7,95 (95% ДИ 1,47—42,7).

Выводы

Результаты скрупулезного анализа полученных данных позволяют с большой долей вероятности предположить, что гомозиготная мутация гена MTHFR C677T является фактором риска репродуктивных потерь, тромботических и гестационных осложнений, при этом в течение всей беременности и в послеродовом периоде сохраняется выраженная активация внутрисосудистого свертывания крови.

В то же время, изолированная гетерозиготная мутация гена MTHFR C677T не является фактором риска тромботических и/или гестационных осложнений.

Кроме того, согласно полученным (немногочисленным) данным гипергомоцистеинемия не связана с генотипом мутации гена MTHFR C677T.

Литература

1. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии [Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. и др.] / под ред. А. Д. Макацария. — Москва : Триада X, 2007. — 451 с.
2. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике [Макацария А., Бицадзе В., Гениевская М. и др.] / под ред. А. Д. Макацария. — Москва : Руссо, 2001. — 344 с.
3. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. — Москва : Руссо, 2001. — 703 с.
4. Макацария А. Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария, Е. Б. Пшеничникова, В. О. Бицадзе. — Москва : МИА, 2006. — 478 с.
5. Rached R. A., Horellou M. H., Elalamy I., Conard J., Samama M. M. Homozygous 20210A prothrombin mutation combined with heterozygous factor V Leiden mutation. Thrombotic consequences in 5 unrelated women // 16th Congress of thrombosis and haemostasis. — Porto, 2000. — P. 37—40.
6. Rosendaal F. R. Risk factors in venous thrombotic disease / F. R. Rosendaal // Thrombosis and Haemostasis J. — 1999. — Vol. 82, N 2. — P. 610—620.
7. Sczziota A., Pons S., Raimondi R., Fernandez C., Altman R. Is C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) a risk factor for arterial thrombosis? // 16th Congress of thrombosis and haemostasis. — Porto, 2000. — P. 47—53.
8. Silva Pinto, Fidalgo T., Marques D., Tamagnini G. Hyperhomocysteinemia and methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in patients with stroke // 16th Congress of thrombosis and haemostasis. — Porto, 2000. — P. 69—72.