



Генетические полиморфизмы, ассоциированные с нарушениями фолатного цикла

Одной из ведущих причин невынашивания беременности на ранних сроках является генетический фактор. Особое место занимает предрасположенность к тромбофилии и гипергомоцистеинемии. Данное генетическое исследование включает в себя две группы генетических маркеров: гены факторов свертывания крови и гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина В12.

При неосложненном течении беременности в системе гемостаза происходят изменения: усиливаются общекоагуляционные свойства крови (количество факторов свертывания крови увеличивается в 1,5-2 раза) и снижается антикоагулянтный потенциал. Риск развития тромбофилического состояния повышается.

Микротромбозы при беременности – частая причина акушерской патологии (гестоза, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, привычной потери плода и др.).

Склонность к тромбообразованию несет угрозу в основном для плода: образующиеся сгустки крови нарушают кровообращение, и плод получает недостаточно питательных веществ. В результате может произойти прерывание беременности на раннем сроке, а также другие осложнения, связанные с повышенным свертыванием крови.

Наиболее частой причиной тромбофилии является мутация в гене фактора V свертывания крови, связанная с резистентностью к активированному протеину С, и мутация в гене протромбина (фактора II свертывания крови).

Мутации гена фактора свертываемости 5 (F5) среди причин синдрома потери плода отводят до 15 %. У женщин она в 8 раз повышает риск тромбозов в течение всей беременности и в 10 раз – риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Другой коагуляционный фактор (фактор II свертывания крови) – протромбин – один из главных компонентов свертывающей системы крови – в ходе его расщепления образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Мутация в гене протромбина G20210A ассоциирована с риском тромбоэмболических осложнений во время беременности, который значительно возрастает при сопутствующей мутации фактора V.

Важно, что указанные риски сохраняются и в послеродовой период. Поэтому при принятии врачом решения о медикаментозной профилактике тромбоэмболических осложнений при наличии показаний ее следует применять не только на протяжении всей беременности, но и в послеродовом периоде.

Основными ферментами фолатного цикла, обеспечивающими превращение фолиевой кислоты на разных этапах цикла, являются MTHFR, MTRR, MTR. Известно, что снижение их активности – одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме.

Повреждающее действие гомоцистеина на эндотелий сосудов и стимуляция тромбообразования могут приводить к таким осложнениям беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, прерывание беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода и преэклампсия.

Дефицит ферментов, повышающий риск гипергомоцистеинемии и фолат-дефицитных состояний, возникает вследствие определенных мутаций в их генах.

При мутации в гене MTHFR развивается недостаток фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, (что нарушает метилирование ДНК), а гомоцистеин накапливается в избытке. Это состояние является наиболее частой генетической причиной повышенного уровня гомоцистеина.

При этом вероятность осложнений беременности повышается в сочетании с другими формами тромбофилии (мутация протромбина, фактора V Лейден и др.), поэтому их рекомендуется рассматривать в комплексе.

В расширенное комплексное исследование дополнительно к двум генетическим маркерам (MTHFR C677T и MTHFR A1298C), связанным с нарушением обмена фолатов, включены еще два – MTR A2756G и MTRR A66G, – которые кодируют ферменты, участвующие в метилировании, синтезе ДНК и белков и ответственны за превращение гомоцистеина в метионин.

В качестве кофактора в реакции превращения гомоцистеина в метионин принимает участие витамин В12 (кобаламин). Поэтому при сочетании патологических генотипов по данным генетическим маркерам и дефицита витамина В12 риск развития гипергомоцистеинемии и ее последствий возрастает.



Учитывая важную роль фолиевой кислоты в ме-таболизме нуклеиновых кислот, а следовательно, и в процессах пролиферации и дифференциации, нарушение фолатного цикла опас-но для быстроделющихся клеток эмбриона.

Нехватка фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разъединению нуклеотидов ДНК, способствует нарушению структуры ДНК и расхождения хромосом, повышению частоты хромосомных перестроек. Это повышает риск рождения детей с числовыми хромосомными аномалиями (например, с синдромом Дауна).

Гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие. Гипергомоцистеинемия является одной из причин дефектов развития нервной системы у плода, в частности анэнцефалии и незаращения костномозгового канала.

Изменение в гене MTHFR (генетический маркер C677T) связано не только с дефектами нервной трубки и с синдромом Дауна, но и с такими пороками развития плода, как расщелины губы и неба, пороки сердца.

Выявленные риски не свидетельствуют о генетических аномалиях у плода – они позволяют своевременно принять меры по недопущению последствий неблагоприятных генетических особенностей организма матери и обеспечить нормальное протекание беременности.

Витаминопрофилактика препаратами фолиевой кислоты и витаминами группы В, а также коррекция питания значительно снижает вероятность развития пороков нервной трубки у плода, а также нейтрализует избыточное количество гомоцистеина и, соответственно, его повреждающее действие.

Наследственная пред-расположенность к любой акушерской патоло-гии означает передачу потомству не самой патологии, а соответствующих аллелей

Подготовка: Специальная подготовка не требуется. Рекомендуется взятие крови не ранее чем через 4 часа после последнего приема пищи.

Показания:

- Повышенный уровень гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия)
- Невынашивание беременности, гибель плода во 2 и 3 триместрах беременности
- Рождение ребенка с изолированными пороками нервной трубки, сердца или уrogenитального тракта
- Плановая подготовка к беременности
- Наличие ИБС, артериальной гипертонии, атеросклероза или атеротромбоза
- Тромбоэмболии
- Антифосфолипидный синдром
- Семейная предрасположенность к онкологическим заболеваниям
- Назначение химиотерапии
- Назначение оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии

Единицы измерения: IU/mL.



Интерпретация:

Ген	Полиморфизм	Аллель		Проявления генотипа с аллелями «риска»
		«Нейтральный»	«Риска»	
MTHFR (метилентетрагидрофолат редуктаза)	MTHFR: 677 C>T	C/C	C/T, T/T Частота – 30-40%	Снижение функциональной активности фермента. 3-х кратное повышение риска кардиоваскулярных заболеваний в молодом возрасте, тромбозов. Невынашивание беременности, поздний гестоз, преэклампсия, отслойка плаценты. Антенатальная гибель плода, задержка и дефекты внутриутробного развития плода. Увеличение риска развития колоректальной аденомы в 3 раза при генотипе ТТ. Риск развития рака молочной железы. Усиление побочных эффектов химиотерапии.
	MTHFR:1298 A>C	A/A	A/C, C/C Частота – 20-30%	Снижение функциональной активности фермента. Риск развития тромбозов. Невынашивание беременности, поздний гестоз. При генотипе СС – повышенный риск эмбриональных опухолей.
MTR (В12-зависимая метионинсинтаза)	MTR:2756 A>G	A/A	A/G, G/G Частота – 20-30%	Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Повышение риска развития синдрома Дауна. Нарушение развития плода – незаращение нервной трубки.
MTRR (метионинсинтаза редуктаза)	MTRR:66 A>G	A/A	A/A, G/G Частота – 40-50%	Снижение функциональной активности фермента. Рост уровня гомоцистеина в крови. Дефекты развития нервной трубки. Усиливает патологический эффект, ассоциированный с полиморфизмами генов MTHFR и MTR