

Молекулярно-генетическое тестирование по профилю «Тромбофилия»

Ф.И.О. пациента:

Лабораторный номер:

Дата рождения пациента:

Дата выдачи:

Пол:

Направляющее учреждение:

Причина направления:

Результаты генетического тестирования

Ген	RS	Полиморфизм	Генотип эффекта	Ваш генотип
<i>Система свертывания крови и фибринолиза</i>				
<i>F2 (FII)</i>	rs1799963	20210 G>A в 3'-концевой некодирующей части гена	G/A, A/A	G/G
<i>F5 (FV)</i>	rs6025	1691G>A (Arg506Gln), мутация Лейден	G/A, A/A	G/G
<i>FGB (FI, FRB)</i>	rs1800790	-455 G>A	G/A, A/A	G/A
<i>GPIIIa (ITGB3)</i>	rs5918	1565 T>C (Leu33Pro), PLA1/PLA2	T/C, C/C	T/T
<i>PAI-1</i>	rs1799768	5G>4G в -675 положении промоторной области гена	5G/4G, 4G/4G	5G/5G
<i>F7 (FVII)</i>	rs6046	10976 G>A (Arg353Gln)	G/A, A/A	G/G
<i>Метаболизм гомоцистеина</i>				
<i>MTHFR</i>	rs1801133	677 C>T	C/T, T/T	C/T

Общая информация

Система гемостаза организма — это целый комплекс веществ, который обеспечивает своевременное свертывание крови при повреждении тканей и сосудов. При нарушении свертывания кровь или долго не останавливается и проникает через неповрежденные сосуды, или свёртывается, образуя тромбы, что может приводить к закупориванию сосудов и нарушению кровоснабжения тканей и органов.

Основные проявления нарушения свертывания – повышенная кровопотеря при травмах и операциях, длительное время остановки кровотечения, геморрагические инсульты (кровоизлияние в органы и ткани).

Основные проявления нарушения противосвертывающей функции — нарушение синтеза веществ, которые препятствуют свертыванию крови. Это приводит к образованию кровяных сгустков внутри сосудов в избыточном количестве или слишком медленное последующее их растворение. Результат этого — инфаркты и ишемические (связанные с недостаточным кровоснабжением) инсульты различных органов

Генетический анализ может помочь проанализировать риск возникновения осложнений, связанных с нарушением свертывающей и противосвертывающей системы.

Анализ рекомендуется перед крупными операциями, а также тем пациентам, в чьей истории или у ближайших родственников были инсульты, инфаркты, тромбозы сосудов, проблемы с остановкой кровотечения, осложнения беременности, перед приемами КОК и ГЗТ.

Интерпретация результатов молекулярно-генетического тестирования предрасположенности к нарушению системы свертывания крови и фибринолиза

Исследование генетических факторов тромбогенного риска				
Уровень риска	среднепопуляционный	незначительно превышает	умеренно превышает	значительно превышает
Предрасположенность к наследственной тромбофилии		√		
Предрасположенность к венозным тромбозам		√		

Патологическое тромбообразование чаще вызывается сочетанием генетических и средовых факторов. При наличии генетических маркеров тромбофилии и суммарном генетическом риске выше среднепопуляционного уровня наличие средовых факторов риска имеет большее значение. Для снижения риска тромбозов необходимо уделить особое внимание и свести к минимуму наличие средовых факторов. К основным модифицируемым факторам относятся:

- курение (умножает генетический риск на 7);
- метаболический синдром – ожирение, артериальная гипертония, сахарный диабет II;
- травмы, операции (необходима профилактика низкомолекулярными гепаринами);
- наличие варикозно-измененных вен;
- прием препаратов, способствующих усилению свертываемости крови;
- наличие хронической анемии (снижения уровня гемоглобина);
- другие индивидуальные факторы риска тромбоза, на которые укажет ваш лечащий врач.

Генетическая предрасположенность к нарушению системы гемостаза

Ген	Ваш генотип	Функция гена	Интерпретация (ассоциировано с)
<i>FII</i>	G/G	Ген отвечает за синтез белка протромбина. Протромбин (коагуляционный фактор II или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе расщепления протромбина образуется тромбин, участвующий в образовании кровяных сгустков, препятствующих кровотечению.	Популяционный вариант
<i>FV</i>	G/G	Ген отвечает за производство фактора свертывания крови V — белка, способствующего образованию тромбина из протромбина и являющегося одним из главных компонентов системы свертывания.	Популяционный вариант
<i>FGB</i>	G/A	Ген кодирует бета-фибриноген — один из фрагментов фибриногена (фактор свертывания крови I). Фибриноген — растворимый белок, предшественник фибрина, присутствующий в плазме крови. Под влиянием фермента тромбина из фибриногена на заключительном этапе свертывания крови образуется нерастворимый белок фибрин, который образует основу фибринового тромба. В нормальных условиях этот механизм устраняет повреждения сосудов и препятствует кровотечению.	Данный полиморфизм вызывает рост уровня фибриногена крови на 10–30%, в связи с постоянно увеличенной экспрессией гена. У гомозигот содержание фибриногена крови выше, чем у гетерозигот.
<i>GpIIIa</i>	T/T	Ген ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы рецептора фибриногена (белок свертывания крови) на тромбоцитах (клетки, отвечающие за свертываемость крови). Когда фибриноген соединяется с этим рецептором, тромбоциты начинают склеиваться друг с другом, обеспечивая остановку кровотечения.	Популяционный вариант
<i>PAI-1</i>	5G/5G	Ген кодирует выработку белка SERPINE1 (или PAI-1), который является одним из основных компонентов системы растворения тромбов в организме. Его главная задача при возникновении кровяного сгустка на месте повреждения сосуда — предотвратить преждевременное растворение этого сгустка и не допустить возобновления кровотечения. Так же белок SERPINE1 (PAI-1) является участником острой фазы любого воспаления.	Популяционный вариант

<i>FVII</i>	G/G	Кодирует белок, участвующий в процессах коагуляции, активируя факторы свертывания крови X и IX в присутствии витамина K.	Популяционный вариант
-------------	-----	--	-----------------------

Генетическая предрасположенность к нарушению фолатного цикла

Ген	Ваш генотип	Функция гена	Интерпретация (ассоциировано с)	Вещество
<i>MTHFR</i>	C/T	Ген кодирует фермент, который в организме превращает гомоцистеин в метионин.	Снижение активности фермента, кодируемого данным геном. Фактор риска нарушения образования активной формы фолиевой кислоты, необходимой для синтеза ДНК. Фактор риска возникновения тромбов и повреждения сосудистой стенки.	Фолиевая кислота, B2(рибофлавин)

КРАТКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ:

- Мутаций, ответственных за развитие наследственной тромбофилии, не выявлено.
- Генетический риск венозных тромбозов незначительно повышен. Расчет абсолютного риска требует тщательного анализа других рисков ВТЭО (анамнез и родословная).

Основные рекомендации будут выдаваться вашим лечащим врачом!

Результаты данного тестирования позволяют судить только о предрасположенности индивида к мультифакториальным заболеваниям с относительной вероятностью и являются важными для профилактики и диагностики, где решающее значение имеют клинические данные.

Блок для клинических специалистов (информация о генах)

Ген F2 Ген коагуляционного фактора 2; ген протромбина (Coagulation factor II MIM:176930)

Ген расположен на хромосоме 11 в локусе 11p11

Полиморфизм в этом гене ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда и венозных тромбозов.

Протромбин (коагуляционный фактор II или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин, что является первой стадией образования кровяных сгустков.

Тромбоэмболические заболевания (ТЭ) вызываются нарушениями в системе свертываемости крови. Эти нарушения приводят и к сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как инфаркт миокарда (риск повышается в 4 раза). Повышенный уровень протромбина крови, преклонный возраст, курение и большие полостные операции являются отягощающими факторами.

У женщин, имеющих нарушения в этом гене, во время беременности могут развиваться такие осложнения как: невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, токсикоз, задержка развития плода, отслойка плаценты.

Полиморфизм с.*97G>A. Полиморфизм гена протромбина G20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина (G) нуклеотидом аденин (A) в позиции 20210. Наличие аллеля риска A как в гомо- так и в гетерозиготном состоянии приводит к увеличению экспрессии гена протромбина и повышению его уровня в 1,5-2 раза по сравнению с нормой. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена (G/A).

Генотип G/A ассоциирован с повышением риска развития тромбозов и инфаркта миокарда, особенно в сочетании с мутацией Лейден. При курении и наличии аллеля риска в гене протромбина риск инфаркта миокарда повышается в 40 раз по сравнению с не носителями.

Этот аллель приводит также к трехкратному увеличению риска венозного тромбоза. Риск тромбоза увеличивается для всех возрастов и для обоих полов.

Ген F5 Коагуляционный фактор 5 (Лейденовская мутация) (Coagulation factor V –leiden MIM:227400)

Ген расположен на хромосоме 1 в локусе 1q23

Коагуляционный фактор V или фактор V свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина. Полиморфизм в этом гене ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда, венозных и артериальных тромбозов, в том числе развитием тромбоэмболических заболеваний в молодом возрасте. Характерен рецидивирующий характер образования тромбов. Для семейного анамнеза характерно накопление сердечно-сосудистых заболеваний (в первую очередь тромбоэмболий, ишемической болезни сердца, ишемических инсультов). Вероятность возникновения тромбозов возрастает у женщин при применении менопаузальной гормонотерапии, приеме гормональных контрацептивов.

Риск развития тромбозов повышается в 8 раз при сочетании мутации Лейден фактора V с аллелем T полиморфизма C677T гена метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Полиморфизм G1691A Leiden (аминокислотная замена Arg (R) -> Gln (Q) в позиции 506, известная также как «мутация Лейден») является показателем риска развития венозных тромбозов. Распространенность аллеля риска A в популяциях европейского типа составляет 2-6%.

Самопроизвольное прерывание беременности у женщин-носительниц лейденской мутации чаще происходит на поздних сроках: во втором триместре или в III триместре.

Риск привычного невынашивания беременности повышен даже при носительстве мутации в гетерозиготном состоянии.

Ген ITGB3 (GpIIb/IIIa) тромбоцитарный гликопротеин IIIa (INTEGRIN, BETA-3 MIM 173470).

Ген расположен на хромосоме 17 в локусе 17q21.32.

Ген ITGB3 кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы тромбоцитарного рецептора фибриногена. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходит агрегация тромбоцитов и образование тромба.

Полиморфизм с.176T>C данного гена связан с изменением свойств тромбоцитарного рецептора фибриногена. Аллелем риска полиморфизма является аллель С. У носителей аллеля риска тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации, что приводит к повышенному риску тромбообразования с такими последствиями, как инфаркт миокарда, развитие острого коронарного синдрома. В то же время у пациентов с этим вариантом полиморфизма отмечается сниженная эффективность применения в качестве антиагрегантов таких препаратов, как аспирин (ацетилсалициловая кислота) и плавикс.

Генотипы СС и ТС предрасполагают к развитию инфаркта миокарда (аспиринрезистентного).

Ген F7 Коагуляционный фактор 7 (COAGULATION FACTOR VII MIM 613878)

Ген расположен на хромосоме 13 в локусе 13q34

В активном состоянии фактор VII свертывающей системы крови взаимодействует с фактором III, что приводит к активации факторов IX и X системы свертывания крови, то есть коагуляционный фактор VII участвует в образовании кровяного сгустка.

Полиморфизмы в гене ассоциированы со снижением риска инфаркта миокарда и фатального исхода при инфаркте миокарда, снижением уровня коагуляционного фактора VII в крови и вероятности тромбозов.

Полиморфизм R353Q связан с уменьшением концентрации плазменного фактора VII. У больных атеросклерозом с генотипом АА уровень активированного фактора VII снижен на 72% по сравнению с носителями генотипа дикого типа GG.

У пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов аллель А в гетерозиготном генотипе является протективным в отношении развития инфаркта миокарда. Выявлен пониженный риск ИБС у носителей аллеля А, по сравнению с аллелем G.

Частота встречаемости протективного аллеля гена: 10-20%.

Носительство полиморфизмов в гене F7 при беременности обладает протективным эффектом в отношении тромбофилии, однако повышает риск послеродовых кровотечений.

Ген FGB Фибриноген бета (Beta-fibrinogen MIM:134830)

Ген расположен на хромосоме 4 в локусе 4q28

Фибриноген (фактор свертывания I) - растворимый белок, предшественник фибрина, присутствующий в плазме крови. Под влиянием фермента тромбина из фибриногена образуется нерастворимый белок фибрин на заключительном этапе свертывания крови. Тромбин последовательно отщепляет фибринопептиды А и В от α- и β-цепей фибриногена, превращая его в фибрин-мономер, который затем полимеризуется и образует основу фибринового тромба.

Уровень фибриногена в крови определяется рядом факторов, среди которых прием лекарственных препаратов, курение, прием алкоголя и вес тела. Однако и генотипам G и A соответствует заметная разница в уровнях фибриногена крови (10-30% по различным исследованиям).

Уровень фибриногена возрастает с возрастом (на 5-7% каждые 10 лет), поэтому при наличии полиморфизма, чем старше пациент, тем больше вероятность гиперфибриногенемии.

Риск инсульта (ишемического или геморрагического) повышается в 2-3 раза при увеличении содержания фибриногена крови. Риск дополнительно увеличивается при повышенном систолическом давлении (>160 мм рт. ст.)

Полиморфизмы в гене ассоциированы с повышением уровня фибриногена плазмы крови, повышением артериального давления, тромбозами, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом.

Полиморфизм -455G/A. Аллель риска А вызывает повышение активности гена, что приводит к повышению уровня фибриногена в плазме и частоты инфаркта миокарда, обусловленных повышенным артериальным давлением.

Ген SERPINE1(PAI-1) Ингибитор активатора плазминогена (serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1 MIM: 173360)

Ген расположен на хромосоме 7 в локусе 7q21.3-q22

Полиморфизм в этом гене ассоциирован с развитием тромбоза портальной вены, тромбоза сосудов внутренних органов, инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, повышенном уровне плазминогена крови, ожирением.

Белок SERPINE1 (или PAI-1) один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы. PAI-1 блокирует работу тканевого и урокиназного активаторов плазминогена. Соответственно, PAI-1 играет важную роль в предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI1) образуется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, депонируется в тромбоцитах в неактивной форме. Время полужизни активной молекулы в кровотоке – около 2 часов. Основная функция ингибитора активатора плазминогена 1 – ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования тканевого активатора плазминогена. Это выполняется за счет большего содержания его в сосудистой стенке по сравнению с тканевым активатором плазминогена. Таким образом, на месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ингибитора активатора плазминогена 1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

Концентрация PAI-1 зависит как от внешних (уровень триглицеридов, курение), так и внутренних (генетических) факторов.

PAI является белком острой фазы воспаления. Его активность возрастает после больших операций, тяжелых травм, инфаркта миокарда. После введения в организм кортикостероидов, эндотоксина (бактериальный LPS) активность PAI нарастает. Статины вызывают снижение экспрессии гена PAI-1. Уровень тканевого активатора плазминогена в плазме пострадавших с травматическим шоком уменьшается в 2—3 раза, а его ингибитора в 1,8—2 раза.

Выявлено повышенное содержание PAI-1 в тучных клетках, что подтверждает участие этого белка в патогенезе бронхиальной астмы и других IgE-опосредованных аллергических заболеваниях. Также показано участие PAI-1 в ремоделировании дыхательных путей.

У больных инфарктом миокарда отмечено повышение активности PAI и снижение содержания и активности тканевого активатора. Часто активность PAI повышается у больных венозными тромбозами. Повышение PAI у таких больных в предоперационном периоде угрожает послеоперационным тромбозом.

Полиморфизм 4G(-675)5G. Аллель 4G приводит к увеличению экспрессии гена PAI-1, что вызывает повышение уровня ингибитора активатора плазминогена в крови. Из-за этого замедляется работа тромболитической системы и увеличивается риск тромбообразования.

У носителей аллеля 4G наблюдается увеличение риска развития инфаркта миокарда, особенно в сочетании с полиморфизмом L33P в гене ITGB3 (в 4,5 раза у женщин и в 6 раз у мужчин при наличии аллелей риска по обоим полиморфизмам), вероятность тромбоза портальной вены и сосудов внутренних органов у них повышена в 1,7 раза.

Полиморфизм 4G/5G также ассоциирован со средними уровнями PAI-1 в крови при ожирении, причем наличие аллеля 4G коррелирует с ожирением центрального генеза. Так как пациенты с центральным типом ожирения в особенности подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний, носительство аллеля 4G может приводить к дополнительному увеличению риска.

У гомозигот 4G/4G семейный риск ишемической болезни сердца повышен в 1,6 раза. Также у гомозиготных по аллелю риска женщин выше риск самопроизвольного прерывания беременности. Распространенность генотипа 4G/4G в европейской популяции составляет 5-8%

Полиморфизм 4G/4G в гомозиготном состоянии достоверно повышает риск привычного невынашивания беременности. Также существует взаимосвязь между наличием полиморфизма в гене PAI1 и преэклампсией.

Ген MTHFR метилтетрагидрофолат редуктазы (5,10-ETHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE; MIM 607093)

Ген расположен на хромосоме 1, в локусе 1p36.22.

Аллели риска в данном гене повышают вероятность развития гомоцистинурии, обусловленной недостаточностью MTHFR; обуславливают предрасположенность к тромбозам и заболеваниям сосудов.

Ген MTHFR отвечает за выработку фермента 5,10-метилтетрагидрофолат-редуктазы, которая является ключевым ферментом фолатного цикла. Этот фермент участвует в синтезе метионина из гомоцистеина. Полиморфизмы в гене MTHFR ассоциированы с повышенным риском гипергомоцистеинемии.

Гомоцистеин в свою очередь приводит к повреждению эндотелия сосудов и активации внешнего пути свертывания. Это способствует образованию атеросклеротических бляшек, так как с его участием образуются радикалы, приводящие к окислительному разрушению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Это вещество также обладает гипертензивными свойствами вследствие снижения вазодилатации (расширения сосудов)

Гомоцистеин также блокирует действие антикоагулянтов. Он также активирует такие прокоагулянты как фактор V и фактор свертывания крови в тканях.

Ему свойственны некоторые другие действия, включая разрастание гладкой мускулатуры сосудов и повышение разрушения тромбоцитов.

Гомоцистеин взаимодействует с хелатными соединениями меди и способствует ингибированию лизилоксидазы, ослабляющей связь между коллагеном и эластином и приводящей к возникновению аномалий в соединительных тканях.

Помимо этого, в ранние сроки беременности гомоцистеин обладает прямым токсическим действием на плод.

Ряд исследований показали, что достаточное содержание фолатов в диете уменьшает риск развития определенных опухолей.

Полиморфизм с.677C>T гена MTHFR связан с заменой в соответствующей позиции нуклеотида цитозина (C) на тимин (T), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин в позиции 222. Аллелем риска является аллель T.

У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых лекарственных препаратов, используемых в раковой химиотерапии, например, метотрексата.

У лиц с гетерозиготным гетерозиготным генотипом (C/T) не отмечено существенного снижения активности фермента МТГФР, однако он может усиливать проявления других полиморфных вариантов других генов фолатного цикла.

Неблагоприятное воздействие аллеля T сильно зависит от внешних факторов - низкого содержания в пище фолатов, курения, приема алкоголя и злоупотребления кофе (более 5 чашек в день)

Назначение фолиевой кислоты в активной форме (в виде метафолина) может значительно снизить риск последствий данного полиморфизма.

Анализ проводили:

Биолог
Рук. Лаб. службы

