

Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом

О.А. Перевезенцев^{1,2}, И.С. Мамедов², Д.В. Бурцев¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

²ГБУ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ, Москва, Россия

Association of genetic variants of hemostatic system genes with venous thrombosis in children born to mothers with a burdened obstetric and gynecological history

O.A. Perevezentsev^{1,2}, I.S. Mamedov¹, D.V. Burtsev¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

²Voyno-Yasenyetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

Тромбофилии представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах. Идиопатические венозные тромбозы часто могут возникать в детском возрасте и также быть ассоциированными с определенными генетическими вариантами наследственной предрасположенности к тромбофилиям.

Цель исследования. Анализ ассоциации 8 генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1 –675 5G>4G) с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Материал и методы. В основную группу были включены рожденные от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом 322 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,3 года), у которых в анамнезе были эпизоды венозных тромбозов различной локализации. В группу сравнения были включены 159 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,5 года), которые не имели в анамнезе эпизодов венозных тромбозов и также были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Молекулярно-генетический анализ проводился методом ПЦР в реальном времени с автоматическим анализом кривых плавления.

Результаты. По результатам анализа ассоциаций генетических вариантов с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, связь с данной патологией была установлена для следующих генетических вариантов: F5 1691G>A (генотип GA+AA; отношение шансов — ОШ 3,33; 95% доверительный интервал — ДИ 1,19–9,36), ITGA2 807C>T (генотип TT; ОШ 1,92; 95% ДИ 1,20–3,06) и гетерозиготный СТ (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,10–1,93) и ITGB3 1565 T>C (генотип CC; ОШ 2,77; 95% ДИ 1,08–7,02) и TC (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,07–1,83). Заключение. Таким образом, мы установили ассоциацию 3 генетических вариантов (лейденская мутация FV Leiden, ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Ключевые слова: дети, тромбофилия, венозный тромбоз, привычное невынашивание беременности, генетические варианты.

Для цитирования: Перевезенцев О.А., Мамедов И.С., Бурцев Д.В. Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 73–79. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-73-79

Thrombophilias are hereditary and acquired conditions characterized by an excessive tendency of the body to form thrombi in the blood vessels. Idiopathic venous thrombosis can often occur in childhood and can also be associated with certain genetic variants of hereditary predisposition to thrombophilia.

Purpose. To analyze the association of 8 genetic variants (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1–675 5G>4G) with venous thrombosis in children born to mothers with a burdened obstetric and gynecological history.

Material and methods. The patient group included 322 children aged 7 to 14 years (average age 9.3 years), who had a history of episodes of venous thrombosis of various locations, born to mothers with obstetric and gynecological history. The comparison group included 159 healthy children also aged from 7 to 14 years (average age 9.5 years), who did not have a history of episodes of venous thrombosis and who were also born to mothers with obstetric and gynecological history. Molecular genetic analysis was carried out using real-time PCR with automatic analysis of melting curves.

Results. Based on the results of an analysis of the association of genetic variants with venous thrombosis in children born to mothers with obstetric and gynecological history, a connection with this pathology was established for genetic variants F5 1691G>A (genotype GA+AA, OR=3.33, 95% CI: 1.19 – 9.36), ITGA2 807C>T (TT genotype (OR=1.92, 95% CI: 1.20 – 3.06) and heterozygous CT (OR=1.46, 95% CI: 1.10 – 1.93)) and ITGB3 1565 T>C (CC genotype (OR=2.77 95% CI: 1.08 – 7.02) and TC (OR=1.40, 95% CI: 1.07 – 1.83)).

Conclusion. Thus, we established an association of 3 genetic variants (Leiden mutation, ITGA2 807C>T and ITGB3 1565 T>C) with venous thrombosis in children born to mothers with obstetric and gynecological history.

Key words: children, thrombophilia, venous thrombosis, recurrent miscarriage, genetic variants.

For citation: Perevezentsev O.A., Mamedov I.S., Burtsev D.V. Association of genetic variants of hemostatic system genes with venous thrombosis in children born from mothers with a burdened obstetric and gynecological history. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 73–79 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-73-79

Тромбофилии, или повышенная склонность к тромбозам, представляют собой наследственные и приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах [1]. Тромбообразование — процесс формирования сгустков крови в местах повреждения сосудистой стенки с целью остановки кровотечения и обеспечения сохранности сосудистой системы [1]. Тромбообразование по своей сути нормальный процесс, который препятствует избыточному истечению крови в местах повреждений сосудистой стенки. Однако в случае если тромбообразующий процесс становится избыточным или служит самостоятельной причиной повреждения сосудистой стенки, он представляет собой патологический процесс — тромбоз [1, 2]. Заболевания, так или иначе связанные с тромбозами сосудов различных локализаций (инфаркты миокарда, инсульты, атеросклероз, гипертоническая болезнь), составляют до 65% от всех патологических форм сердечно-сосудистой патологии. Так, в США наблюдается 600 тыс. случаев тромбоэмболии легочной артерии в год, при этом в 10% случаев наступает летальный исход [2–4].

Тромбофилические состояния могут возникать как самостоятельный патологический процесс, так и как вторичная реакция на ряд заболеваний [1]. Примерами таких заболеваний и патологических процессов могут служить ряд онкологических заболеваний, антифосфолипидный синдром, атеросклероз, гипертоническая болезнь. В качестве причин первичных тромбофилий могут быть избыток в кровотоке клеток крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты), повышение концентрации фибриногена, повышение активности ряда факторов свертывания крови (VIII, VII, IX, X; фактор Виллебранда), избыток ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и ряд других. Таким образом, тромбофилия — это патологический процесс, который включает большое число нозологических форм. С точки зрения этиологии эти заболевания могут наследоваться как моногенно, так и мультифакториально [5]. Впервые молекулярно-генетическая

причина дефицита антитромбина III обнаружена в 1965 г. В 1981–1982 гг. обнаружены тромбофилические состояния, ассоциированные с недостаточностью протеина С и протеина S [6]. Затем была выявлена резистентность фактора Va к активированному протеину С. Активированный протеин С ингибирует факторы Va и VIIa, замедляя тем самым выработку тромбина. Вскоре это патологическое изменение было идентифицировано как замещение единичной аминокислоты в одном из субстратов протеина — факторе V; позднее она получила название фактор V Leiden [7]. В дальнейшем был выявлен ряд генетических вариантов, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность больных к тому или иному виду тромбофилии [5–7].

В настоящее время активно изучаются генетические варианты, с которыми ассоциированы тромбофилические состояния [8]. Описаны два ключевых генетических варианта, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к тромбофилиям: лейденская мутация (генетический вариант F5 c.G1691A, p. Arg506Gln) и генетический вариант в гене протромбина (генетический вариант F2 20210G>A). Показана ассоциация указанных генетических вариантов с гестационной тромбофилией, тромбофилией на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов и ряда других вариантов тромбофилических состояний [9, 10]. Кроме того, выявлены два генетических варианта в генах интегринов (*ITGB3* 1565 T>C, p.L33P и *ITGA2* 807 C>T, p.F224F), которые ассоциированы с гиперагрегацией тромбоцитов [8]. Ген *ITGA2* кодирует белок интегрин-альфа-2 — мембранный гликопротеин, известный как GPIa (platelet glycoprotein Ia, или very late activation protein, VLA), экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты [7]. Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*) кодирует бета-3-субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GPIIa). *ITGB3* участвует в межклеточной адгезии и сигнализации. Ассоциация генетических вариантов с тромбофилиями показана не только для генов свертывающей, но и для анти-свертывающей системы крови, например генетический вариант PAI-675 5G>4G в промоторном участке гена ингибитора активатора плазминогена-1. Хотя его вариант 4G/4G встречается часто в популяции, сочетание его с рисковыми генотипами других генетических вариантов свертывающей системы крови увеличивает риск развития тромбофилических состояний, например у пациентов с дефицитом протеина S.

В последние годы активно изучаются ассоциация молекулярно-генетических вариантов с развитием тромбофилических состояний в детском возрасте. В 1956 г. F.L. Jordan и A. Nadorff [11] описали семей-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Перевезенцев Олег Александрович — к.м.н., врач лабораторной генетики научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; доц. кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7070–3209
e-mail: PZPO@mail.ru

Мамедов Ильгар Салехович — к.м.н., вед. науч. сотр. научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0003–0783–2873
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Бурцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., зав. кафедрой персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4673–7003
344012 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29

ную предрасположенность к тромбоэмболическим заболеваниям у 40 пациентов с венозными тромбозами, у родственников которых была выявлена тромбофилия в молодом возрасте. В то время еще нельзя было точно определить этиопатогенез указанных тромбофилических состояний. Лишь после открытия факторов наследственной предрасположенности к тромбозам стали понятны молекулярно-генетические звенья их этиологии и патогенеза. В настоящее время нет единого мнения о вкладе наследственных факторов тромбофилий в развитие тромбоза у детей. Так, ряд авторов, которые провели когортные исследования, утверждают, что генетическая предрасположенность к тромбофилиям не повышает риск возникновения тромбозов [12–14]. Но эти исследования выполнены на малых выборках, поэтому могут не отражать реальную ассоциацию генетических вариантов с данной патологией у детей. Исследования о распространенности тромбофилий с наследственной предрасположенностью у детей с венозными и артериальными тромбозами также противоречивы, распространенность колеблется в широком диапазоне от 13 до 78%. Так, исследование с участием 171 ребенка с нецеребральным тромбозом показало, что распространенность тромбофилии с выраженной наследственной предрасположенностью составляет 13% [15]. В противоположность этим данным исследователи из Германии демонстрируют более высокую распространенность генетических факторов у детей с тромбозами — 78% [16]. Такой широкий разброс результатов можно объяснить особенностями дизайна исследования, гетерогенностью выборок пациентов и небольшим числом обследуемых [17]. Так, в первом исследовании возраст обследуемых был намного младше за счет включения детей неонатального периода и составил 2–3 мес. В исследовании из Германии возраст пациентов был старше и составил 6 лет. Кроме того, в первом исследовании до 77% случаев тромбозов ассоциировалось с наличием центральных венозных катетеров, в исследовании же ученых из Германии данный тромбогенный фактор встречался лишь в 18% случаев. Тем не менее авторы обоих исследований отмечают, что с увеличением возраста детей распространенность тромбофилий с наследственной предрасположенностью у детей с тромбозами увеличивается до 60% [17].

Описанные генетические факторы наследственной предрасположенности к тромбофилиям могут быть ассоциированы не только с венозными тромбозами в детском возрасте, но и с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом у их матерей [18]. К ним относятся привычное невынашивание беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность и ряд других патологических состояний. Известно, что при физиологически протекающей беременности имеется постепенно нарастающее усиление коагуляционных свойств крови, направ-

ленное в итоге на предупреждение фатального кровотечения в родах [19, 20]. Данный факт подтверждается увеличением уровня биохимических маркеров внутрисосудистого свертывания крови (D-димера, фибрин-мономеров, комплекса тромбин–антитромбин) на фоне снижения антикоагулянтного потенциала и подавления пристеночных сосудистых фибринолитических реакций. Тем не менее гестационный период жизни женщины, как правило, не сопровождается тромбозами благодаря формированию уникального варианта гемостатического баланса [18, 21, 22]. В то же время даже если фетоплацентарная недостаточность при беременности не привела к неблагоприятному исходу в виде преждевременных родов, возникающая при этом гипоксия может быть одним из факторов возникновения венозных тромбозов у детей, начиная с неонатального периода, особенно имеющих наследственную предрасположенность. Поэтому считаем актуальным изучить ассоциацию ряда генетических вариантов генов гемостаза у детей с эпизодами венозных тромбозов, которые были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Цель исследования: анализ ассоциации 8 генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1–675 5G>4G) генов системы гемостаза с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование выполнено на базе Ростовского областного консультативно-диагностического центра. В основную группу были включены 322 ребенка (157 мальчиков и 165 девочек) в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,3 года), у которых в анамнезе имелись эпизоды венозных тромбозов различной локализации. Критерием включения служило наличие у матери отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза в виде различной патологии во время предыдущих беременностей или во время текущей. Выявлены следующие типы отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза матерей: факты преждевременных родов (у 94), антенатальная гибель плода (у 45), выкидыши на поздних сроках (у 56), регрессы и выкидыши на ранних сроках (у 23), риск прерывания последней беременности (у 104).

Критериями исключения служили отсутствие у матери ребенка с эпизодами венозных тромбозов отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, ребенок от первой беременности (т.к. в этом случае невозможно четко проследить особенности данного анамнеза). Кроме того, исключали пациентов с редкими случаями моногенных наследственных заболеваний, ассоциированных с нарушением гемостаза, детей, имевших факторы риска возникнове-

ния вторичных венозных тромбозов: недоношенных детей; детей с врожденными пороками сердца и сосудов; детей с проявлениями перинатального поражения ЦНС ишемического генеза.

В группу сравнения были включены 159 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 9,5 года), которые не имели в анамнезе эпизодов венозных тромбозов и также были рождены от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Из контрольной группы исключали детей от первой беременности.

ДНК выделяли из периферической крови с применением набора ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА («ДНК технология», Россия). Молекулярно-генетическое исследование генетических вариантов (F2 20210G>A, F5 1691G>A, F7 10976G>A, F13 G>T, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C, PAI-1-675 5G>4G) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с анализом кривых плавления с использованием набора Кардиогенетика Тромбофилия («ДНК технология», Россия) на детектирующем амплификаторе с 4 каналами детекции ДТпрайм. Регистрация и учет результатов ПЦР проводились автоматически программным обеспечением для данного амплификатора.

Для анализа ассоциации определенных генетических вариантов с венозными тромбозами использовали четырехпольные таблицы распределения с вычислением отношения шансов (ОШ) как критерия ассоциации с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа ассоциаций отдельных генетических вариантов с венозными тромбозами

у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, связь с данной патологией установлена для генетических вариантов F5 1691G>A, ITGA2 807C>T, ITGB3 1565 T>C. Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта F5 1691G>A в основной группе и в группе сравнения представлены в табл. 1.

Мы также проанализировали частоты генотипов GG и GA+AA в исследуемой выборке и группе сравнения. Для суммы генотипов AA+GA ОШ составил 3,33 (95% ДИ 1,19–9,36; $p<0,0072$); для частого генотипа GG ОШ 0,94 (95% ДИ 0,90–0,98; $p>0,1246$). Из этих данных видно, что гетерозиготный и гомозиготный генотип по лейденской мутации ассоциируются с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Для указанного генетического варианта показана роль в наследственной предрасположенности к невынашиванию беременности у женщин, но большие когортные исследования ассоциации с венозными тромбозами у детей не проводились [23].

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGA2 807C>T в группе сравнения и в исследуемой выборке отражены в табл. 2.

При анализе частот генотипов CC, CT и TT в группах установлено, что ассоциацию с венозными тромбозами у детей показывает как редкий генотип TT (хотя ОШ ниже, чем для генотипов GA+AA лейденской мутации), так и гетерозиготный генотип (табл. 3). Следует отметить, что частый генотип CC демонстрирует определенный протективный эффект. Таким образом, данный генетический вариант гена интегрин-альфа-2 показывает достоверную ассоциацию с венозными тромбозами у детей, рожденных от мате-

Таблица 1. Частотное распределение генотипов генетического варианта F5 1691G>A в исследуемых группах
Table 1. Frequency distribution of genotypes of the genetic variant F5 1691G>A in the study groups

Группа	Генотип		
	GG (частый)	GA (гетерозиготный)	AA (редкий)
Основная (больные; $n=322$)	295 (91,7%)	26 (8,0%)	1 (0,3%)
Сравнения ($n=159$)	155 (97,5%)	4 (2,5%)	0
<i>P</i>	$>0,1246$	$<0,0072$	

Таблица 2. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGA2 807C>T в выборке пациентов с венозными тромбозами и в группе сравнения

Table 2. Frequency distribution of genotypes of the ITGA2 807C>T genetic variant in a sample of patients with venous thrombosis and in the comparison group

Группа	Генотип		
	CC (частый)	CT (гетерозиготный)	TT (редкий)
Основная (больные; $n=322$)	115 (35,7%)	133 (41,4%)	74 (22,9%)
Сравнения ($n=159$)	95 (59,7%)	45 (28,4%)	19 (11,9%)
<i>P</i>	$>0,1646$	$<0,0068$	$<0,0064$

рей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Ранее ассоциация данного варианта установлена только для взрослых с отягощенным анамнезом по тромбофилическим состояниям [24, 25].

Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта ITGB3 1565 T>C в группах представлены в табл. 4. После анализа частот генотипов ТТ, ТС и СС в выборке с венозными тромбозами в анамнезе и в группе сравнения получены следующие результаты: для редкого генотипа СС ОШ 2,77 (95% ДИ 1,08–7,02; $p < 0,0081$), для гетерозиготного ТС — ОШ 1,40 (95% ДИ 1,07–1,83; $p < 0,0065$), для частого ТТ — ОШ 0,93 (95% ДИ 0,80–1,07; $p > 0,1756$).

Таким образом, у данного генетического варианта ассоциация выявляется только для редкого гомозиготного генотипа СС. Ген ITGB3 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к тромбозам у детей, матери которых имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Ранее ассоциацию данного генетического варианта с тромбозами находили только у взрослых пациентов, причем часто с сопутствующими заболеваниями, например онкологической патологией [26].

Для генетического варианта F2 20210G>A гена протромбина также получено ОШ >1, но значение доверительного интервала вышло за границы статисти-

ческой значимости. Абсолютные и относительные частоты аллельного распределения генетического варианта F2 20210G>A в группе сравнения и в исследуемой выборке даны в табл. 5.

Мы проанализировали частоты генотипов GG и GA+AA: для суммы генотипов AA+GA — ОШ 2,47 (95% ДИ 0,55–11,14; $p < 0,0081$), для частого генотипа GG ОШ — 0,98 (95% ДИ 0,96–1,00; $p > 0,1246$). Таким образом, несмотря на то что ОШ >1 этот генетический вариант статистически значимо не ассоциирован с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, хотя в ряде исследований показана его ассоциация с привычным невынашиванием беременности [27].

Заключение

Таким образом, мы установили ассоциацию 3 генетических вариантов (лейденская мутация, ITGA2 807C>T и ITGB3 1565 T>C) с венозными тромбозами у детей, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Следовательно, эти гены вносят вклад в наследственную предрасположенность к данной патологии у детей. Следует отметить, что ассоциацию показали гены интегринов, которые являются гликопротеинами тромбоцитарной мембраны. Можно предположить,

Таблица 3. Результат сравнения частот генотипов по генетическому варианту ITGA2 807C>T среди исследуемых пациентов в зависимости от наличия венозных тромбозов

Table 3. The result of comparison of genotype frequencies for the ITGA2 807C>T genetic variant among the studied patients depending on the presence of venous thrombosis

Генотип	ОШ (95% ДИ)	P
ТТ	1,92 (1,20–3,06)	<0,0064
СТ	1,46 (1,10–1,93)	<0,0068
СС	0,59 (0,49–0,72)	>0,1646

Таблица 4. Частотное распределение генотипов генетического варианта ITGB3 1565 T>C в зависимости от наличия венозных тромбозов

Table 4. Frequency distribution of genotypes of the genetic variant ITGB3 1565 T>C depending on the presence of venous thrombosis

Группа	Генотип		
	ТТ (частый)	ТС (гетерозиготный)	СС (редкий)
Основная (больные; n=322)	194 (60,2%)	100 (31,1%)	28 (8,7)
Сравнения (n=159)	103 (64,8%)	51 (32,1%)	5 (3,1)
P	>0,1756	<0,0065	<0,0081

Таблица 5. Частотное распределение генотипов генетического варианта F2 20210G>A в зависимости от наличия венозных тромбозов

Table 5. Frequency distribution of genotypes of the genetic variant F2 20210G>A depending on the presence of venous thrombosis.

Группа	Генотип		
	GG (частый)	GA (гетерозиготный)	AA (редкий)
Основная (больные; n=322)	312 (96,9%)	8 (2,5%)	2 (0,6%)
Сравнения (n=159)	157 (98,8%)	2(1,2%)	0

что при гипоксии плода, обусловленной фетоплацентарной недостаточностью, возникают определенные повреждения мембраны тромбоцитов у будущего ребенка, что в совокупности с определенными генетическими вариантами генов данных белков повышает риск тромбообразования. В дальнейшем было бы интересно на больших выборках изучить ассоциацию вариантов *ITGA2* с. 807C>T и *ITGB3* с. 1565T>C с тромбофилическими состояниями у детей от первой беременности, у матерей которых в гестацион-

ный период имелась хроническая фетоплацентарная недостаточность. Резюмируя все изложенное, можно сделать вывод, что молекулярно-генетический анализ для выявления лейденской мутации, вариантов *ITGA2* с. 807C>T и *ITGB3* с. 1565T>C можно рекомендовать детям матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом в качестве теста на наследственную предрасположенность к венозным тромбозам, так как это важно для профилактики данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, Pa.: Lippincott, 2006: 1827.
- Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2005; 3(8): 1554–1560. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2005.01414.x
- Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2007; 5 Suppl 1: 41–50. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2007.02493.x
- Schellong S.M. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. J Thromb Haemost 2007; 5 Suppl 1: 51–54. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2007.02490.x
- Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. Тромбоз, гемостаз и реология 2007; 3: 32–40. [Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L. The role of heredity in the development of thrombosis. Tromboz, gemostaz i reologiya 2007; 3: 32–40. (in Russ.)]
- Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. Thromb J 2006; 4: 15. DOI: 10.1186/1477–9560–4–15
- Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. Русский медицинский журнал 2013; 17: 896–901. [Vasil'yev S.A., Vinogradov V.L., Smirnov A.N., Pogorel'skaya E.P., Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2013; 17: 896–901. (in Russ.)]
- Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., Sofauer S., Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Suppl): 844S–886S. DOI: 10.1378/chest.08–0761
- Шмаков Р.Г., Кирющенков П.А., Пырегов А.В., Виноградова М.А., Баев О.Р., Кан Н.Е. и др. Краткий протокол: Исследование системы гемостаза во время беременности и после родов. Акушерство и гинекология 2015; 4: 1–2. [Shmakov R.G., Kiryushchenkov P.A., Pyregov A.V., Vinogradova M.A., Bayev O.R., Kan N.E. et al. Brief protocol: Study of the hemostatic system during pregnancy and after childbirth. Akusherstvo i ginekologiya 2015; 4: 1–2. (in Russ.)]
- Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П. Ведение беременных с тромбофилией. Российский вестник акушера-гинеколога 2013; 13(4): 79–81. [Krasnopol'skiy V.I., Petrukhin V.A., Mel'nikov A.P. Management of pregnant women with thrombophilia. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2013; 13(4): 79–81. (in Russ.)]
- Jordan F.L., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. Acta Med Scand 1956; 156(4): 267–275. DOI: 10.1111/j.0954–6820.1956.tb00084.x
- Revel-Vilk S., Chan A., Bauman M., Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. J Thromb Haemost 2003; 1(5): 915–921. DOI: 10.1046/j.1538–7836.2003.00158.x
- van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R., Hirasing R.A., Heijmans H.S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr 2001; 139(5): 676–681. DOI: 10.1067/mpd.2001.118192
- Albisetti M., Moeller A., Waldvogel K., Bernet-Buettiker V., Cannizzaro V., Anagnostopoulos A. et al. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. Acta Haematol 2007; 117(3): 149–155. DOI: 10.1159/000097462
- Revel-Vilk S., Kenet G. Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease. Thromb Res 2006; 118(1): 59–65. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.05.026
- Ehrenforth S., Junker R., Koch H.G., Kreuz W., Münchow N., Scharrer I., Nowak-Göttl U. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. Eur J Pediatr 1999; 158 Suppl 3: S97–104. DOI: 10.1007/pl00014359
- Жданова Л.В. Генетически детерминированные тромбофилии в детском возрасте. Вестник БГУ. Медицина и фармация 2015; 12: 114–122. [Zhdanova L.V. Genetically determined thrombophilias in childhood. Vestnik BGU. Meditsina i farmatsiya 2015; 12: 114–122. (in Russ.)]
- Момот А.П., Николаева М.Г. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Гепаринопрофилактика. Медицинский Совет 2017; 13: 71–78. [Momot A.P., Nikolaeva M.G. Thrombophilias in obstetric and gynecological practice, heparin prevention. Meditsinskiy sovet 2017; 13: 71–78. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2017–13–71–78
- Hale S.A., Schonberg A., Badger G.J., Bernstein I.M. Relationship between prepregnancy and early pregnancy uterine blood flow and resistance index. Reprod Sci 2009; 16(11): 1091–1096. DOI: 10.1177/1933719109341843
- Walsh M., Neuman A., Wlody D. Maternal haemorrhage. Br J Anaesth 2009; 103 Suppl 1: i47–56. DOI: 10.1093/bja/aep303
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В., Казакова Л.А. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина 2012; 5: 22–29. [Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroyeva D.Kh., Makatsariya N.A., Yashenina Ye.V., Kazakova L.A. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. Prakticheskaya meditsina 2012; 5: 22–29. (in Russ.)]
- Momot A.P., Semenova N.A., Belozherov D.E., Trukhina D.A., Kudinova I.Y. The Dynamics of the hemostatic Parameters in Physiological Pregnancy and After Delivery. J Hematol Blood Transfus Disord 2016; 3: 005. DOI: 10.24966/HBTD-2999/100005
- Mahmutbegović E., Marjanović D., Medjedović E., Mahmutbegović N., Dogan S., Valjevac A. et al. Prevalence

- of F5 1691G>A, F2 20210G>A, and MTHFR 677C>T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. *Bosn J Basic Med Sci* 2017; 17(4): 309–314. DOI: 10.17305/bjbms.2017.1954
24. Weng Z., Li X., Li Y., Lin J., Peng F., Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(11): e78093. DOI: 10.1371/journal.pone.0078093
25. Adorno-Cruz V., Liu H. Regulation and functions of integrin $\alpha 2$ in cell adhesion and disease. *Genes Dis* 2018; 6(1): 16–24. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.12.003
26. Alsulaim A.Y., Azam F., Sebastian T., Mahdi Hassan F., AbdulAzeez S., Borgio J.F., Alzahrani F.M. The association between two genetic polymorphisms in ITGB3 and increase risk of venous thromboembolism in cancer patients in Eastern Province of Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci* 2022; 29(1): 183–189. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.08.073
27. Gunathilake K.M., Sirisena U.N., Nisansala P.K., Goonasekera H.W., Jayasekara R.W., Dissanayake V.H. The Prevalence of the Prothrombin (F2) 20210G>A Mutation in a Cohort of Sri Lankan Patients with Thromboembolic Disorders. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015; 31(3): 356–361. DOI: 10.1007/s12288-014-0452-7

Поступила: 12.03.24

Received on: 2024.03.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.