Генетический полиморфизм системы гемостаза у больных с венозной дисфункцией при мезенхимальной дисплазии

*Котовщикова Е.Ф., Бувевич Е.И., Куликов В.П., Чудимов В.Ф.,
Пенькова Е.*

Genetic polymorphism of haemostatic system in patients with venous disfunction at mesenchymal dysplasia

*Kotovschikova Ye.F., Buyevich Ye.I., Kulikov V.P., Chudimov V.F.,
Pen'kova Ye.*

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
Федеральный академический центр по нарушению гемостаза, г. Барнаул*

© Котовщикова Е.Ф., Бувевич Е.И., Куликов В.П. и др.

Наиболее изучены при мезенхимальной дисплазии (МД) нарушения в системе гемостаза в виде геморрагического синдрома. Доказано, что кровоточивость обусловлена не только нарушением функции сосудистой стенки и дисфункцией тромбоцитов, но и некоторыми коагуляционными сдвигами. Установлена тромбоцитопатия при синдроме Элерса–Данлоса, синдроме Марфана, Луи–Бар, болезни Вискотта–Олдрича, ТАР-синдроме, несовершенном остеогенезе, диспластическом сколиозе, врожденных пороках сердца и ряде других дисплазиях кожи и скелета. Отмечена связь телеангиэктазии и других синдромов дисплазии с дефицитом фактора Виллебранда.

Однако этим не исчерпывается все многообразие нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях. Важно, что сочетание мезенхимальных дисплазий с нарушениями гемостаза выступает частым и закономерным явлением. Большая группа соединительно-тканых аномалий была детально изучена в исследованиях под руководством члена-корреспондента РАМН З.С. Баркагана. Выявлены сочетания диспластических синдромов с рецидивирующими тромбозами кровеносных сосудов и ишемиями органов, связанные как с дефектами сосудистой стенки и снижением ее тромборезистентности,

так и с гематогенными тромбофилиями, чаще — с резистентностью фактора *va* к активированному протеину С, гипергомоцистеинемией и гиперагрегационным синдромом.

В литературе имеются отдельные данные о возникновении артериальных тромбозов при аневризмах внутриорганных артерий, нередко сочетающихся с синдромами Элерса–Данлоса или Марфана, описаны случаи тромбозов церебральных синусов и тромбозмболии легочной артерии у больных с этой патологией.

Наиболее расшифрован патогенез тромбозов при наследственной гипергомоцистеинемии. Многие авторы указывают на связь гомоцистинурии с развитием артериальных и венозных тромбозов.

Вместе с тем более углубленное обследование больных с МД и тромбозмболическим синдромом позволило выявить в отдельных случаях наряду с тромбозмболическим анамнезом наличие кровоточивости. У этих больных обнаружены сложные нарушения гемостаза — комбинация геморрагического диатеза и гематогенной тромбофилии. В литературе описаны единичные случаи подобных комбинированных нарушений гемостаза при гомоцистинурии. Интересен случай сочетания комбинированного дефекта — гомоцистинурии, дефицита плазменного

антитромбина III и фактора VII у больного с тромбозом сагиттального синуса. На сочетание гомоцистинурии и дефицита фактора VII у больных с тромбозами указывают и другие авторы. Это особенно интересно, так как в последние годы установлена генетическая связь синтеза двух видов коллагена и витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы VII и X), расположенных в близких друг к другу локусах 13q34 хромосомы. Описан случай сочетания гомоцистинурии с дефицитом фактора Виллебранда и явлениями кровоточивости.

Выявлена связь гомоцистинурии с мутацией Лейден, аномалией протромбина 20210G/A, гиперагрегационным синдромом и дефицитом антитромбина III.

В настоящее время появилась возможность более детального исследования нарушений гемостаза на генетическом уровне по молекулярно-генетическому тестированию ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма пяти генов: фактора V (Arg50Gln, или мутация FV Leiden), протромбина — FII (20210 G/A), метилентетрагидрофалатредуктазы — MTHFR (Ala222Val), прокорвентина — FVII (Arg353Gln), ингибитора активатора плазминогена — PAI-I (675 4G/5G).

Цель настоящей работы — изучить частоту встречаемости генетических дефектов — мутаций и полиморфизма в генах системы свертывания крови у пациентов с мезенхимальной дисплазией и преимущественным поражением органа-мишени — головного мозга.

Проведено комплексное обследование 3 тыс. больных с неврологической симптоматикой при мезенхимальной дисплазии. У 600 (20%) больных выявлена венозная дисфункция. Нарушения ангио- и флебогемодинамики в системе позвоночных вен подтверждены дуплексным исследованием мозговых и позвоночных сосудов. Данный метод был использован как экспресс-диагностика исходного состояния ангио- и флебогемодинамики. В группу обследованных вошли лица в возрасте от 4 до 25 лет. Средний возраст пациентов составлял $(14,5 \pm 5,6)$ года.

Обследование пациентов проводилось по единой схеме, которая включала классическое исследование системы гемостаза, наличие ги-

пергомоцистеинемии и состояние сосудистой стенки (по эндотелину-1, интерлейкину-6, С-реактивному белку количественным методом) и молекулярно-генетическое тестирование ДНК методом ПЦР.

В результате исследования в группе больных мезенхимальной дисплазией в сочетании с клинической венозной церебральной ангиодистонией выявлено наличие генетической мутации метилентетра с гипергомоцистеинемией у 545 (90,8%) пациентов, что выше данных выборки наличия этой мутации в популяции (от 52 до 72%) (Патрушев Л.И., 2002; Капустин С.И., 2007; и др.). Наряду с этим у 18 (3%) пациентов нарушения в гемостазе представлены в виде дефицита или аномалии структуры фактора Виллебранда, у 160 (26,7%) — дисфункции тромбоцитов. У 422 больных выраженных нарушений со стороны коагуляционного и тромбоцитарного звена гемостаза не выявлено. Кроме того, установлены мутации, нарушающие функционирование факторов свертывания, антикоагулянтных факторов и системы фибринолиза: FV Leiden (Arg506Gln) — 3,8% (23 человека), FII (20210G/A) — 3,3% (20 человек), MTHFR (Ala222Val) 677CT — 75,5% (453 человека), 677TT — 3,2% (19 человек), FVII — 5,7% (34 человека), PAI-I (675 4G/5G) 675 4G/5G — 62% (372 человека), PAI-I (675 4G/5G) 675 4G/4G — 44% (264 человека). Хотелось бы отметить, что для данной патологии характерно большое число сочетанных форм полиморфизмов исследуемых генов. Сочетание двух и более мутаций обнаружено у группы обследованных с мезенхимальной дисплазией и венозной церебральной ангиодистонией — 92,8%.

Следует отметить сцепленность комбинированных нарушений, передающихся по наследству, а не случайных перекрестов изолированных наследственных дефектов, имеющих у родителей.

Таким образом, в патогенезе клинического течения венозной церебральной ангиодистонии у пациентов с мезенхимальной дисплазией играют роль нарушения в разных звеньях системы гемостаза, сочетающиеся с генетическими дефектами метилентетрагидрофалатредуктазы (MTHFR) и ингибитора активатора плазминогена

(РАI-1), генетической мутацией FII и генетическим полиморфизмом FVII.

При исследовании маркеров эндотелиоза статистически достоверным является только повышение эндотелина-1 — $(1,53 \pm 0,14)$ фмоль/мл, что значительно превышает показатели контрольной группы — $(0,26 \pm 0,06)$ фмоль/мл.

Впервые эти полученные данные обосновывают необходимость коррекции гемостаза в комплексном лечении больных мезенхимальной

дисплазией с клиникой венозной церебральной ангиодистонии и требуют дальнейшего уточнения и осмысления.

Наличие генных мутаций в данной группе пациентов могут свидетельствовать о тяжести патологии и необходимости учета генетической предрасположенности для обоснования длительного и постоянного наблюдения и лечения, а также поиска путей коррекции генетических нарушений.