

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ
ТРОМБОФИЛИЙ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Е.А. СЕЛИВАНОВ, С.С. БЕССМЕЛЬЦЕВ, С.И. КАПУСТИН

ФГУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии” ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия

Одним из приоритетных направлений современной медицины является доклиническая диагностика и ранняя профилактика социально-значимых заболеваний. К их числу, безусловно, относятся такие проявления сердечно-сосудистой патологии, как острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз глубоких и поверхностных вен, тромбоз легочной артерии. Несмотря на значительные достижения в области фармакологии, сердечно-сосудистой хирургии, интервенционной кардиологии, реаниматологии и смежных с ними областях медицины, эти заболевания по-прежнему остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в большинстве развитых стран и представляют глобальную медико-социальную проблему. Более того, в последние годы отмечается факт “омоложения” тромбоза, с неуклонной тенденцией к инвалидизации молодой, трудоспособной части населения. В Российской Федерации показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, обусловленной развитием атеросклероза и тромбоза, к сожалению, являются одними из самых высоких в мире. В то же время, именно в нашей стране сегодня складываются все предпосылки для того, чтобы переломить столь неблагоприятную статистику тромботических осложнений. Большое значение в этом процессе будут иметь полученные в последние годы новые данные о молекулярных механизмах формирования

патологических сдвигов в системе гемостаза, играющих ключевую роль в возникновении и прогрессии тромбоза сосудов различной локализации.

Проблема патологии гемостаза – одно из приоритетных направлений в научно-исследовательской, методической и практической деятельности ФГУ “Российский НИИ гематологии и трансфузиологии” ФМБА России. Почти полвека назад в институте была организована первая в СССР лаборатория свертывания крови, которая и сегодня занимает ведущие позиции в стране, проводя целый ряд фундаментальных и прикладных исследований в области заболеваний, обусловленных патологией гемостаза. На базе института создан и успешно функционирует Республиканский Центр по лечению больных гемофилией. В клиническом отделении хирургической гематологии и поликлиническом отделении института ежегодно проходят обследование и получают лечение порядка 100 больных с различными заболеваниями вен и артерий нижних конечностей. Важнейшей задачей института является разработка и внедрение современных медицинских технологий, позволяющих повысить эффективность профилактики и лечения геморрагических и тромботических проявлений патологии гемостаза. Накопленный нами опыт во многом является залогом успеха развития новых направлений в научной и практической работе подразделений института.

В последние десятилетия внимание широкого круга специалистов в различных областях медицины приковано к феномену “тромбофилии”, или повышенной склонности индивида к развитию тромбоза кровеносных сосудов различного калибра и локализации. Первые упоминания этого термина встречаются еще в середине XX-го века и связаны, прежде всего, с частыми клиническими наблюдениями идиопатических случаев венозного тромбоза. Сегодня известно большое число первичных (генетически обусловленных, или наследственных) и вторичных (симптоматических, или приобретенных) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиопатогенезу, клинико-лабораторным показателям, характеру возможных осложнений и их прогнозу. Дифференциальная диагностика этих форм патологии необходима, прежде

всего, потому, что различные виды тромбофилий, несмотря на подчас сходные клинические проявления, могут нуждаться в неодинаковых методах профилактики и лечения. Нарушения гемостаза, вызванные экзогенными воздействиями (инфекция, терапия некоторыми лекарственными препаратами, диета и т.д.), либо эндогенными факторами приобретенного характера (изменение иммунного или/и гормонального статуса при беременности, первичном антифосфолипидном синдроме, аутоиммунных и онкологических заболеваниях и т.д.) являются, как правило, транзиторными. Напротив, тромбофилии, связанные с носительством дефектов в генетическом аппарате, сопряжены с повышенным риском тромбоза в течение всей жизни и требуют, таким образом, более пристального внимания со стороны клинициста.

Интерес к изучению наследственной тромбофилии резко возрос в связи с открытием около 15 лет назад мутаций в генах факторов II и V свертывания крови. Наряду с дефицитом естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеинов C и S), носительство этих мутаций сегодня считается наиболее частой причиной формирования гиперкоагуляционного синдрома у индивида и, как следствие, повышенной склонности к развитию венозного тромбоза. В то же время, несмотря на общепризнанное мнение о протромботической роли указанных аномалий, ряд зарубежных авторов считает нецелесообразным проведение диагностики этих мутаций в практических целях, прежде всего, исходя из соображений экономической эффективности. Низкая частота обнаружения “классических” форм наследственной тромбофилии у больных с различными проявлениями артериального тромбоза также ставит под вопрос перспективы внедрения методов молекулярной диагностики в клиническую практику. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения основ генетической предрасположенности к заболеваниям, обусловленным развитием тромбоза. С практической точки зрения, наиболее актуальными задачами являются разработка четких критериев и показаний к диагностике наследственных тромбофилических состояний, а также рекомендаций по дальнейшему ведению пациентов с различными формами тромбофилии.

Начиная с середины 90-х годов XX-го века, установление молекулярных детерминант наследственной тромбофилии относится к числу приоритетных задач научных исследований, проводимых в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии. Разработка и внедрение на базе лаборатории биохимии передовых методов молекулярно-генетического анализа, основанных на технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволило сотрудникам института одним из первых в стране проводить исследования европейского уровня в области молекулярной медицины. За этот период обследовано более 10 тыс. пациентов с различными тромботическими осложнениями на предмет наличия генетических факторов риска тромбоза. В соответствии с концепцией полигенной предрасположенности к тромбозу, значительно расширен спектр анализируемых генов, вовлеченных в регуляцию функциональной активности гемостаза. В настоящее время для комплексной оценки протромботического потенциала генотипа индивида проводится анализ аллельного полиморфизма более 30 генов, кодирующих различные компоненты тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, а также метаболических систем, нарушения в которых могут стать причиной эндотелиальной дисфункции. Для повышения объективности и информативности результатов генотипирования разработаны и апробированы методы статистической обработки значительных массивов генетических данных, позволяющие проводить анализ так называемых “ген-генных взаимодействий” и выявлять неблагоприятные сочетания аллельных вариантов различных генов. Такой подход позволит уже в ближайшее время определить ключевые звенья “генных сетей”, характерных для большинства заболеваний, обусловленных развитием тромбоза, и, таким образом, обосновать целесообразность молекулярной диагностики тех или иных аллельных вариантов “генов-кандидатов”.

Полученные к настоящему времени результаты подтвердили значимость “классических” форм наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза у жителей Северо-западного региона России. В частности, показано, что гетерозиготное носительство мутаций в генах факторов II и V

свертывания крови увеличивает риск возникновения данной патологии в 4-5 раз, а при их сочетании в генотипе либо гомозиготном носительстве Лейденской мутации эта цифра увеличивается до 17-20. Важно отметить, что в общей популяции нашего региона, как и в большинстве европейских стран, эти неблагоприятные генетические варианты обнаруживаются с довольно высокой частотой – у 5-7% населения. Проведенные исследования позволили выявить и новые, возможно, специфические для популяции Северо-западного региона РФ, генетические факторы риска венозного тромбоза. Так, впервые определены генотипические сочетания, вносящие вклад в формирование наиболее распространенной “мультигенной” формы тромбофилии. Показано также, что генетически обусловленные механизмы повышенной склонности к тромбозу у мужчин и женщин имеют ряд существенных отличий. Полученные нами результаты свидетельствуют и о том, что генотип индивида может оказывать значительное влияние не только на риск возникновения, но и на особенности манифестации венозного тромбоза, в том числе, характер его клинических проявлений. В частности, впервые было продемонстрировано, что генетически детерминированная склонность к повышению активности тромбоцитарного звена гемостаза, эндотелиальной дисфункции, снижению фибринолитической активности являются значимыми факторами риска развития тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен. Выявлены генетические варианты, ассоциированные с рецидивирующим течением заболевания. Совокупность полученных данных позволила нам сформулировать гипотезу о наличии тесной связи между генетическим полиморфизмом системы гемостаза и гетерогенностью клинических проявлений венозного тромбоза.

Возможность прогнозирования характера течения тромботического процесса подтверждает целесообразность внедрения методов молекулярной диагностики генетических факторов риска в клиническую практику. Стоит также отметить, что проведение комплексного молекулярно-генетического анализа уже сегодня позволяет установить причину тромбофилического

статуса более чем у половины больных с венозным тромбозом (частота обнаружения “классических” форм тромбофилии при этой патологии составляет около 25-30%). Анализ полиморфизма определенных генов имеет большое значение и при оценке риска, а также прогноза сердечно-сосудистой патологии, обусловленной атеросклерозом и артериальным тромбозом. Даже предварительные результаты внедрения молекулярной диагностики генетических факторов риска в повседневную практику клинических отделений нашего института свидетельствуют о том, что установление индивидуальных особенностей механизмов возникновения тромбоза играет немаловажную роль в успехе лечения конкретного пациента.

Углубление наших знаний о структуре наследственных тромбофилий значительно расширило представления об их распространенности в общей популяции, а также о возможных клинических проявлениях этой патологии гемостаза. Еще совсем недавно “наследственная тромбофилия” считалась исключительно редким “диагнозом”, данный термин употреблялся лишь в отношении семейных случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Сегодня принято считать, что любое проявление венозного тромбоза, независимо от его локализации, семейного анамнеза и возраста больного, наличия провоцирующего фактора и т.д., может быть обусловлено, в том числе, неблагоприятным генетическим фоном. Таким образом, проведение молекулярно-генетической диагностики наследственных тромбофилических состояний, наряду с общепринятыми методами оценки функциональной активности гемостаза, показано всем пациентам с венозным тромбозом. Несмотря на редкую встречаемость “классических” форм тромбофилии при артериальной патологии, оценка генетических факторов риска в данных случаях также может оказаться весьма полезной. Наибольшую ценность при этом может иметь выявление аллельных вариантов генов, ассоциированных с дисфункцией тромбоцитарного звена гемостаза и сосудистого эндотелия, а также определяющих склонность к повышенному уровню фибриногена в крови и снижению активности фибринолитической системы. Указанные

молекулярные механизмы, как известно, не только являются ключевыми звеньями в окклюзии магистральных и периферических артерий, но и в значительной степени определяют предрасположенность к возникновению и прогрессии артерио- и атеросклероза сосудов. Наконец, одним из наиболее частых проявлений тромбофилии у женщин является акушерская патология. Около 50% всех репродуктивных потерь, независимо от срока беременности, связаны с протромботическими нарушениями в системе гемостаза, в том числе, генетически обусловленными. Рядом отечественных и зарубежных авторов убедительно доказан положительный эффект противотромботической терапии на исход беременности при ведении пациенток с тромбофилическим статусом.

Значимость и актуальность проблемы тромбофилий и иных нарушений системы гемостаза для целого ряда областей клинической медицины требует скорейшего внедрения современных технологий молекулярной диагностики генетических факторов риска в учреждения практического здравоохранения различного уровня. Отсутствие в настоящее время стандартизированных подходов к идентификации функционально-значимых аллельных вариантов генов системы гемостаза и интерпретации полученных результатов является серьезным препятствием для внедрения и эффективного использования передовых достижений науки в практических целях, особенно, в регионах РФ. Для восполнения этого пробела в ФГУ РосНИИГТ ФМБА России ведется разработка тест-систем нового поколения для реализации комплексного подхода к диагностике и оценке генетических факторов риска тромбоза. Сочетание высокой надежности, удобства и простоты в использовании этих тест-систем сделает молекулярно-генетический анализ более доступным для использования в повседневной практике специализированных медицинских учреждений на территории РФ. Широкому внедрению генодиагностики, безусловно, будет способствовать такое ее преимущество, как независимость результатов анализа от функционального состояния пациента, обусловленного физиологическими особенностями, характером течения заболевания, диетой,

приемом определенных лекарственных препаратов, иными терапевтическими процедурами. Важно также подчеркнуть, что генетическое тестирование на наличие факторов риска тромбоза может быть проведено в любое удобное для врача и пациента время, и его результат будет действителен в течение всей жизни.

Помимо безусловной привлекательности и ценности молекулярной диагностики наследственных тромбофилических состояний в повседневной клинической практике, трудно переоценить перспективы ее использования при формировании принципиально новых стратегических подходов в борьбе с сердечно-сосудистой патологией. Возможность определения индивидуальных особенностей патогенеза заболевания у носителей тех или иных генетических факторов риска является мощным стимулом к разработке патогенетически направленных схем лечения тромбоза и профилактики его рецидивирующего течения. Кроме того, данные о наличии в генотипе индивида индивидуальных маркеров предрасположенности к тромбозу могут послужить основой для более четкого формирования "групп риска" и выработки рекомендаций по первичной профилактике тромбоэмболических заболеваний среди носителей протромботических генотипов. Таким образом, широкомасштабное внедрение высокотехнологичных методов молекулярной диагностики генетических факторов риска тромбоза в клиническую практику можно рассматривать как одну из первоочередных задач современной медицины. Это позволит на качественно новом уровне, в соответствии с принципами доказательной и персонализированной медицины, разработать экономически эффективные схемы профилактики и лечения сердечно-сосудистых и иных заболеваний, обусловленных патологией гемостаза, что в свою очередь, способствует снижению смертности и инвалидизации населения, приведет к улучшению демографической ситуации в стране.