

45. Yarullina D.R., Vakatova L.V., Krivoruchko L.V., Rubtsova E.V., Il'inskaya O.N. Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on the formation of biofilms in *Lactobacillus plantarum*. *Mikrobiologiya*. 2013; 82 (4): 417 (in Russian).
46. Sladek R.E., Filoche S.K., Sissons C.H., Stoffels E. Treatment of *Streptococcus mutans* biofilms with a nonthermal atmospheric plasma. *Letters in applied microbiology*. 2007; 45 (3): 318–23.
47. Ferrell J.R., Shen F., Grey S.F., Woolverton C.J. Pulse-based non-thermal plasma (NTP) disrupts the structural characteristics of bacterial biofilms. *Biofouling*. 2013; 29(5): 585–99.
48. Joshi S.G., Paff M., Friedman G., Fridman G., Fridman A., Brooks A.D. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in planktonic form and biofilms: a biocidal efficacy study of nonthermal dielectric-barrier discharge plasma. *Am. J. Infection Control*. 2010; 38 (4): 293–301.
49. Joaquin J.C., Kwan C., Abramzon N, Vandervoort K., Brelles-Marico G. Is gas-discharge plasma a new solution to the old problem of biofilm inactivation. *Microbiology*. 2009; 155 (3): 724–32.
50. Alkawareek M.Y., Algwari Q.T., Laverty G., Gorman S.P., Graham W.G., O'Connell D. et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by atmospheric pressure non-thermal plasma. *PLoS ONE*. 2012; 7 (8): e44289.
51. Alkawareek M.Y., Algwari Q.T., Gorman S.P., Graham W.G., O'Connell D., Gilmore B.F. Application of atmospheric pressure nonthermal plasma for the in vitro eradication of bacterial biofilms. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 65 (2): 381–4.
52. Matthes R., Bender C., Schlüter R., Koban I., Bussiahn R., Reuter S. et al. Antimicrobial efficacy of two surface barrier discharges with air plasma against in vitro biofilms. *PLoS ONE*. 2013; 8 (7): e70462.
53. Risman B.V., Rybal'chenko O.V., Chmyrev I.V. Ultrasonic cavitation role in suppressing bacterial biofilms in patients with purulent-necrotic complications diabetic foot syndrome. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2011; 18–22 (in Russian).
54. Seth A.K., Nguyen K.T., Geringer M.R., Hong S.J., Leung K.P., Mustoe T.A. et al. Noncontact, low-frequency ultrasound as an effective therapy against *Pseudomonas aeruginosa*-infected biofilm wounds. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society. 2013; 21 (2): 266–74.
55. Rediske A.M., Roeder B.L., Brown M.K., Nelson J.L., Robison R.L., Draper D.O. et al. Ultrasonic enhancement of antibiotic action on *Escherichia coli* biofilms: an in vivo model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999; 43 (5): 1211–4.
56. Carmen J.C., Roeder B.L., Nelson J.L., Ogilvie R.L., Robison R.A., Schaalje G.B. et al. Treatment of biofilm infections on implants with low-frequency ultrasound and antibiotics. *Am. J. Infection Control*. 2005; 33 (2): 78–82.
57. He N., Hu J., Liu H., Zhu T., Huang B., Wang X. et al. Enhancement of vancomycin activity against biofilms by using ultrasound-targeted microbubble destruction. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55 (11): 5331–7.
58. Dong Y., Chen S., Wang Z., Peng N., Yu J. Synergy of ultrasound microbubbles and vancomycin against *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (4): 816–26.

Поступила 26.03.2014

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 577.213-07:616.14-005.6

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДНК-ДИАГНОСТИКИ В ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН

А.В. Варданян¹, А.Л. Баданян^{*1}, Р.Б. Мумладзе¹, Л.И. Патрушев², Д.Д. Долудзе¹¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения России, 123995, Москва, Российская Федерация;²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, 117437, Москва, Российская Федерация**Цель.** Использование ДНК-диагностики и определение роли наиболее тромбогенных генетических мутаций при лечении больных, поступивших с идиопатическим тромбозом глубоких вен (ТГВ).*Баданян Ани Леоновна, аспирант. E-mail: badanyan-ani@mail.ru
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Материал и методы. В исследовании проведен анализ данных ДНК-диагностики наследственных тромбофилий и лечения 75 пациентов: 60 пациентов, экстренно поступивших с идиопатическим тромбозом глубоких вен — основная группа, и 15 пациентов с умеренной и высокой степенью риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) без признаков ТГВ после общехирургических операций на органах брюшной полости, выполненных под эндотрахеальным наркозом (контрольная группа).

Результаты. Доказана необходимость индивидуального подхода в диагностике и лечении больных с ТГВ с учетом генетических особенностей.

Молекулярно-генетическое исследование 60 пациентов с диагностированным ТГВ позволило установить взаимосвязь между особенностями клинического течения — степенью распространения тромбоза и наличием наиболее тромбогенных форм наследственной тромбофилии, определить длительность проведения антитромботической терапии.

Проведенное фармакогенетическое исследование, в результате которого достигнуто сокращение сроков подбора индивидуальной дозы варфарина, явилось методом оптимизации фармакотерапии и использовалось совместно с другими подходами. При этом лечение, проведенное нами у 32 (53,3%) пациентов с ТГВ, переведенных с гепаринов различной молекулярной массы и варфарина на ривароксабан, продемонстрировало эффективность и геморрагическую безопасность при отсутствии необходимости фармакогенетического исследования для подбора индивидуальной дозы ривароксабана.

Ключевые слова: генетический полиморфизм; тромбофилия; венозные тромбоэмболические осложнения; фармакогенетическое тестирование.

THE USE OF DNA DIAGNOSTICS IN MEDICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS

A.V. Vardanyan¹, A.L. Badanyan¹, R.B. Mumladze¹, L.I. Patrushev², D.D. Dolidze¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, 123995, Russian Federation;

²Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy Sciences, Moscow, 117437, Russian Federation

Objective. Use of DNA diagnostics and the role of genetic mutations most thrombogenic in patients presenting with idiopathic DVT.

Material and methods. The study analyzes data DNA diagnosis of hereditary thrombophilia and treatment of 75 patients: 60 patients with idiopathic received with idiopathic deep vein thrombosis (DVT) — study group, and 15 patients with moderate and high risk of venous thromboembolism (VTE) no signs of DVT after general surgical operations on the abdominal organs performed under endotracheal anesthesia (control group).

Results. The necessity of an individual approach to the diagnosis and treatment of patients with DVT based on genetic characteristics.

Molecular genetic test of 60 patients diagnosed with DVT possible to establish the relationship between the characteristics of the clinical course — a spreading rate of thrombosis and the presence of the most thrombogenic forms of inherited thrombophilia, to determine the duration of antithrombotic therapy.

Pharmacogenetic study conducted which resulted in shortening achieved individual dose warfarin was pharmacotherapy and optimization method used in conjunction with other approaches. With this treatment, we carried out in 32 (53.3 %) patients with DVT, replased from different molecular weight heparin and warfarin to rivaroxaban demonstrated efficacy and safety in the absence of hemorrhagic need pharmacogenetic studies for individual dose of rivaroxaban.

Key words: genetic polymorphism; thrombophilia; venous thromboembolic complications; pharmacogenetic testing.

Проведенные различными авторами исследования показали, что на развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) оказывает значительное влияние сочетание наследственных и приобретенных факторов риска. При этом вероятность развития венозного тромбоза возрастает с увеличением числа факторов риска [1–5].

Термин «тромбофилия» по рекомендациям Европейского консенсуса по венозным тромбозам (2005 г.) включает дефицит естественных антикоагулянтов, мутации в генах фактора V (*FVLeiden*, *FVL*) и протромбина (*G20210A*), повышенный уровень VIII фактора свертывания и гипергомоцистеинемия [6]. Остальные генетические полиморфиз-

мы, ассоциированные с развитием венозного тромбоза, не рассматриваются в качестве маркеров тромбофилии вследствие либо недостаточного количества данных, либо противоречивых результатов исследований [7–9].

Мутация *FVL* и полиморфизмы в генах протромбина и фибриногена многими авторами признаются наиболее значимыми генетическими маркерами тромбофилий. При этом частота выявления гетерозиготной мутации *FVL* составляет 20% у больных, впервые перенесших венозное тромбоэмболическое осложнение (ВТЭО), и 40–50% у пациентов с рецидивирующим ВТЭО [10–15].

Несмотря на большое число обнаруженных полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилиями, данные о роли большинства из них, как факторах риска развития ВТЭО, противоречивы. Так, в результатах метаанализа (2009 г.), включившего 173 исследования среди европейской популяции, проанализированы 28 полиморфизмов, среди которых наиболее значимыми в развитии ВТЭО были признаны мутации *FVL*, *G20210A* в гене протромбина, *4G/5G* в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа и *C10034T* в гене фибриногена [16].

Многочисленные исследования посвящены вопросам влияния аллельных вариантов гена *CYP2C9* на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие геморрагических осложнений и подбор индивидуальной дозы варфарина. Доказано, что именно активность цитохрома *P4501C9*, кодируемого геном *CYP2C9*, коррелирует со скоростью биотрансформации варфарина. По данным литературы, встречаемость аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* в европейской популяции составляет 20–30%. При этом результаты немногочисленных исследований позволяют предположить, что распространенность этих аллелей в российской популяции схожа с таковой у европейцев [12, 14, 17, 18]. Дозы варфарина, необходимые для длительного лечения ТГВ, зависят от носительства аллельных вариантов *CYP2C9*. Выявление этих полиморфизмов позволяет проводить лечение оптимальными дозами варфарина [11, 17–20].

Известная концепция индивидуального подхода в лечении ТГВ с учетом генетических особенностей основана на подборе адекватной антитромботической терапии и обеспечении геморрагической безопасности проводимого лечения [21–23]. Подобранная доза варфарина, используемая для достижения целевых значений МНО, сильно варьирует у разных лиц, что во многом связано с особенностями организма пациентов и их образа жизни, такими как пол, возраст, сопутствующие заболевания, рацион питания, одновременно принимаемые препараты, а также генетические особенности, определяющие индивидуальную чувствительность к варфарину [12, 19]. Именно поэтому, следуя современным возможностям лечения больных с ТГВ и результатам, основанным на исследованиях *EINSTEIN (DVT, PE, EXTENSION)*, эволюционным этапом лечения ТГВ и вторичной профилактики ВТЭО является использование ривароксабана, не требующего проведения фармакогенетического исследования для индивидуального подбора дозы препарата.

Результаты исследований, проведенных в клинике Мейо (США, Миннесота) в 2010 г., показали, что генотипирование при назначении варфарина на 43% снижает потребность в госпитализациях

в связи с геморрагическими осложнениями, а также сокращает сроки подбора индивидуальной дозы препарата. Однако проведение специализированных ДНК-исследований для диагностики тех или иных генетических дефектов, ассоциированных с конкретными типами тромбофилий, затруднено вследствие их высокой стоимости, что ограничивает возможность применения таких диагностических методов в качестве скрининговой процедуры [24].

Целью исследования явилось использование ДНК-диагностики и определение роли наиболее тромбогенных генетических мутаций при лечении больных, поступивших с идиопатическим ТГВ.

Материал и методы

В проведенном исследовании представлены результаты анализа данных ДНК-диагностики наследственных тромбофилий и лечения 75 пациентов, находившихся на лечении в многопрофильном лечебно-профилактическом стационаре — городской клинической больницы им. С.П. Боткина за период с 2012 по 2014 г. Среди них 60 пациентов, экстренно поступивших с идиопатическим тромбозом глубоких вен (основная группа), и 15 пациентов с умеренной и высокой степенью риска развития ВТЭО без признаков ТГВ после общехирургических операций на органах брюшной полости, выполненных под эндотрахеальным наркозом (контрольная группа).

Профилактика ВТЭО у пациентов контрольной группы включала ношение противоэмболических чулок градуированной компрессии и фармакопрофилактику с использованием профилактических доз низкомолекулярных гепаринов за 12 ч до операции и в последующие 7–8 дней ежедневно.

Всем пациентам выполнена ДНК-диагностика для выявления наследственных тромбофилий. Исследование проведено среди 37 (61,7%) пациентов, поступивших с идиопатическим ТГВ в возрасте до 45 лет, и 23 (38,3%) — старше 45 лет.

Возраст пациентов с ТГВ варьировал от 22 до 65 лет (средний возраст — $43,6 \pm 3,81$ года). Число мужчин и женщин: 34 (56,7%) и 26 (43,3%) соответственно.

Диагноз ТГВ на этапе госпитализации устанавливался при помощи ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) вен нижних конечностей и таза. Пациентам группы сравнения также проводилось УЗАС в до- и послеоперационном периоде для исключения ТГВ.

ДНК-диагностика, основанная на полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, проводилась в целях выявления наследственной тромбофилии и определения частоты встречаемости генетических полиморфизмов, а также влияния носительства аллельных

вариантов гена *CYP2C9* на метаболизм варфарина у больных с ТГВ. Все полиморфизмы (кроме аллельного варианта *CYP2C9*2*), исследованные в работе, выявляли с помощью ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфическими зондами по технологии, разработанной в группе анализа и коррекции генома лаборатории биотехнологии ИБХ РАН. Для выявления полиморфизма *CYP2C9*2* также использовали ПЦР в режиме реального времени, но с аллель-специфическими праймерами [25].

Алгоритмом дозирования варфарина на основе результатов фармакогенетического тестирования явилась формула Gage BG, примененная с помощью *online*-«калькулятора» (www.warfarindosing.org), по которой рассчитывалась как индивидуальная насыщающая доза варфарина, так и поддерживающая [26–28].

Для подбора оптимальных доз варфарина проводилось фармакогенетическое исследование, включающее выявление мутаций в генах *VKORC1*, а также цитохрома P450C9 (аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), влияющие на метаболизм (S)-варфарина в печени.

Результаты метаанализа 9 крупных исследований, включающих 2775 больных, отражают снижение риска развития геморрагических осложнений у пациентов, которым дозу варфарина подбирали на основе генотипирования по гену *CYP2C9*, по сравнению с больными, которым дозу варфарина подбирали эмпирическим методом [29]. В нашем исследовании также проанализированы вышеупомянутые подходы к дозированию варфарина.

Однако имеющиеся сложности с индивидуальным подбором дозы варфарина, основанные на фармакогенетическом тестировании, и наличие новой альтернативной возможности лечения больных с ТГВ позволило нам у 32 (53,3%) больных с тромбофилиями внести изменение в лечебной схеме – перевести с гепаринов различной

молекулярной массы и варфарина на ривароксабан.

Результаты и обсуждение

Мутации, ассоциированные с риском развития тромбозов, выявлены в обеих группах. В группе пациентов с ТГВ преобладали комбинированные мутации, среди которых у 42 (70%) больных встречалась комбинация с мутацией в гене PAI-1, а у 37 (61,7%) – с мутацией в гене МТГФР.

Встречаемость исследованных генетических полиморфизмов у пациентов с ТГВ представлена в таблице 1.

Согласно данным таблицы, гомозиготная мутация *FVL* была обнаружена у 1 (1,7%), гетерозиготная – у 8 (13,3%) пациентов с ТГВ. Кроме того, из числа наиболее тромбогенных полиморфизмов мутации в генах протромбина и фибриногена обнаружены у 29 (48,3%) больных. При этом гомозиготная мутация в гене протромбина встречалась у 2 (3,3%), а в гене фибриногена – у 6 (10%) пациентов, гетерозиготная в гене протромбина – у 4 (6,7%), в гене фибриногена – у 17 (28,3%) больных.

При молекулярно-генетическом исследовании у 49 (81,6%) пациентов выявлено носительство аллелей генов цитохрома P450C9 *CYP2C9* (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*) и *VKORC1*, которые влияют на величину дозы варфарина и вследствие этого на частоту развития геморрагических осложнений. Именно поэтому пациентам с данными полиморфизмами проводился индивидуальный расчет дозы варфарина по «калькулятору» Gage.

Подбор оптимальной индивидуальной дозы варфарина у 25 (51%) пациентов с учетом молекулярно-генетического исследования способствовал уменьшению количества дней, требующихся для поиска индивидуальной дозы препарата, а также позволил избежать возможных геморрагических и тромботических осложнений.

Таблица 1

Встречаемость генетических мутаций у больных с ТГВ (n=60)

Исследуемые гены (мутации)	Мутация, n (%)		Всего, n (%)
	гомозиготная	гетерозиготная	
Фактор V (<i>FVL</i>)	1 (1,7)	8 (13,3)	9 (15,0)
Протромбин (G20210A)	2 (3,3)	4 (6,7)	6 (10,0)
Фибриноген (C10034T)	6 (10,0)	17 (28,3)	23 (38,3)
МТГФР (C677T)	12 (20,0)	25 (41,7)	37 (61,7)
PAI-1 (4G/5G)	19 (31,7)	23 (38,3)	42 (70,0)
Фактор VII (G10976A)	1 (1,7)	8 (13,3)	9 (15,0)
<i>VKORC1</i> (G1639A)	5 (8,3)	23 (38,3)	28 (46,6)
P450C9 <i>CYP2C9*2</i>	2 (3,3)	9 (15,0)	11 (18,3)
P450C9 <i>CYP2C9*3</i>	2 (3,3)	8 (13,3)	10 (16,6)

У большинства пациентов ($n=37$) при мультигенных формах тромбофилий выявляли либо гетерозиготные, либо гомозиготные мутации в гене МТГФР. Этот фермент участвует в регуляции метаболизма фолиевой кислоты, поэтому наличие его генетического дефекта в гомозиготном состоянии обуславливает нарушение в обмене гомоцистеина. В связи с этим у 19 (51,3%) пациентов проводился анализ уровня гомоцистеина в крови, при котором у 3 (15,8%) было выявлено его повышение. Следует отметить, что высокий уровень гомоцистеина коррелировал с дефицитом фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у 2 (10,5%) пациентов, которым проводилась терапия витаминами группы В. Однако вне зависимости от уровня гомоцистеина всем пациентам с гомозиготной мутацией в гене МТГФР в целях профилактики также назначались витамины группы В.

Полученные данные свидетельствуют о значительной наследственной составляющей у 8 (13,3%) больных с ТГВ, что влияло и на выбор лечебной тактики. Было сделано важное наблюдение о взаимосвязи наиболее тромбогенных форм наследственной тромбофилии с характером и распространенностью тромбоза. У 2 из 8 (13,3%) пациентов с гетерозиготной мутацией *FVL* имел место рецидивирующий ТГВ, несмотря на проводимую антитромботическую терапию варфарином. Следует отметить, что в нашем исследовании выявлена взаимосвязь между степенью распространения тромбоза и мутацией *FVL*: при мультигенной форме тромбофилии, сочетании мутации *FVL* с мутациями в генах протромбина у 1 (1,7%), фибриногена у 1 (1,7%) и PAI-1 у 3 (5%) больных присутствовал двухсторонний тромбоз с распространением преимущественно на проксимальные глубокие вены. Многосудистая локализация тромбоза в бассейне НПВ в сочетании с острым тромбозом подключичной вены (синдром Педжета–Шреттера) диагностирована у 3 (1,5%) больных с мультигенной формой тромбофилии и наличием мутации *FVL*.

Следует отметить, что из 60 пациентов даже на фоне проводимой антитромботической терапии варфарином у 4 (6,7%) с рецидивом ТГВ и ВТЭО (ТГВ в анамнезе) и у 11 (37,9%) из 29 (48,3%) больных с неконтролируемыми целевыми значениями МНО, наблюдаемых в амбулаторных условиях, возникли геморрагические осложнения. Все изложенное выше ставило под сомнение используемую тактику лечения и привело к необходимости пересмотра схемы длительной антитромботической терапии. Именно поэтому новым направлением в нашем исследовании явилось проведение дальнейшей антитромботической терапии и вторичной профилактики ВТЭО ривароксабаном у 32 (53,3%) пациентов.

Отдаленные результаты проведенного исследования от 3 мес до 1 года, основанные на данных УЗАС системы НПВ, продемонстрировали отсутствие рецидивов ТГВ и ВТЭО. У наблюдаемых пациентов геморрагических осложнений за период проведенного исследования не было.

Приведем характерный клинический пример рецидивирующего ТГВ у больного с мутацией *FVL* и мультигенной формой тромбофилии.

Больной М., 22 лет, госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина в марте 2013 г. с жалобами на боли и отечность в области левой нижней конечности.

В 2010 г. перенес ТЭЛА, источником которой явился флотирующий тромб ОБВ, был установлен кава-фильтр. Больной получал антитромботическую терапию варфарином. Следует отметить наличие тромботических осложнений в трех поколениях. Мать больного перенесла эмболоопасную форму ТГВ, был установлен кава-фильтр, у бабушки диагностирован ТГВ и мезентериальный тромбоз со смертельным исходом.

При первичном осмотре больного отмечался отек в области левого бедра и голени. При УЗАС левой нижней конечности выявлен пристеночный тромбоз суральных вен, подколенной, поверхностной бедренной, частично глубокой бедренной вены, общей бедренной и наружной подвздошной вен. При УЗАС правой нижней конечности: пристеночный тромбоз суральных, подколенной, поверхностной бедренной, общей бедренной и наружной подвздошной вен.

При гемостазиологическом исследовании выявлена тромбоцитопения – повышение концентрации РФМК – 8,2 мг/100 мл (при норме до 4 мг/100 мл), определялся высокий уровень D-димера – 1279 нг/мл (при норме менее 500 нг/мл).

Результаты генетического скрининга пациента выявили мультигенную форму наследственной тромбофилии с наличием гетерозиготной мутации *FVL*, гомозиготную мутацию в генах фибриногена и МТГФР.

Лечение больного проводили эноксапарином натрия 0,8×2 раза в сутки с переходом на варфарин под контролем МНО. Лечение дополнено фолиевой кислотой и витаминами группы В в связи с гомозиготной мутацией в гене МТГФР.

Однако учитывая наличие мутации *FVL*, мультигенную форму тромбофилии, рецидивирующий характер ТГВ, а также неконтролируемые значения МНО и геморрагические осложнения в виде носовых кровотечений на фоне приема варфарина, больному с пожизненным риском ВТЭО назначена длительная (постоянная) вторичная профилактика ВТЭО ривароксабаном.

При проведении генотипирования у 15 пациентов контрольной группы наличие генетических полиморфизмов выявлено у 11 (73,3%), а наиболее

Встречаемость генетических мутаций у больных без ТГВ (n=15)

Исследуемые гены (мутации)	Мутация, n (%)		Всего, n (%)
	гомозиготная	гетерозиготная	
Фактор V (FVL)	–	–	–
Протромбин (G20210A)	–	2 (13,3)	2 (13,3)
Фибриноген (C10034T)	1 (6,7)	3 (20,0)	4 (26,6)
МТГФР (C677T)	1 (6,7)	4 (26,6)	5 (33,3)
РАI-1 (4G/5G)	2 (6,7)	5 (33,3)	6 (40,0)
Фактор VII (G10976A)	–	4 (26,6)	4 (26,6)
VKORC1 (G1639A)	–	1 (6,7)	1 (6,7)
P450PC9 CYP2C9*2	2 (13,3)	4 (26,6)	6 (40,0)
P450PC9 CYP2C9*3	3 (20,0)	1 (6,7)	4 (26,7)

тромбогенные формы – у 3 (20%) пациентов (табл. 2).

Установлено, что гетерозиготная мутация в гене протромбина встречалась у 2 (13,3%), а фибриногена – у 3 (20%) больных. У 1 (6,7%) больного выявлена также гомозиготная мутация в гене фибриногена, а у 1 (6,7%) пациента – гомозиготная мутация С677Т в гене МТГФР, которая также присутствовала в гетерозиготном состоянии у 4 (26,6%) пациентов. Ни у кого из пациентов не обнаружен мутантный аллель А в положении 20210 гена протромбина. Гомозиготная мутация в гене ингибитора активатора плазминогена 1 РАI-1 обнаружена у 2 (4%), а гетерозиготная – у 5 (33,3%) пациентов контрольной группы. Проведенное ДНК-исследование в отношении аллельного состояния гена цитохрома P450PC9 CYP2C9 (аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3) выявило наличие гомозиготных мутаций CYP2C9*2 у 2 (13,3%) и гомозиготных мутаций CYP2C9*3 – у 3 (20%) пациентов, а у 4 (26,6%) и 1 (6,7%) больного – гетерозиготные мутации CYP2C9*2 и CYP2C9*3 соответственно.

При проведении УЗАС в послеоперационном периоде (7–8-е сут) не получено данных, указывающих на тромбоз в системе НПВ ни у одного из 15 пациентов контрольной группы, что, по-видимому, явилось результатом адекватной комплексной профилактики ВТЭО.

Заключение

Полученные нами результаты позволили дать объяснение патогенезу развития идиопатических тромбозов у 23 (38,3%) пациентов, выбрать индивидуальную анти тромботическую терапию и определить продолжительность лечения. Пролесжена также взаимосвязь отдельных полиморфизмов не только с риском развития тромбозов, но и с характером их течения и степенью распространенности.

Проведенное ДНК-исследование определило лечебную тактику с учетом индивидуальных генетических особенностей пациентов. Длительность терапии варфарином и подбор оптимальных доз проводился с привлечением результатов ДНК-диагностики. При этом носительство мутации FVL требовало использования длительной (постоянной) антикоагулянтной терапии. При носительстве полиморфизмов в генах цитохрома P450 CYP2C9 и субъединицы 1 эпоксиредуктазы витамина К проводился индивидуальный расчет дозы варфарина, основанием для проведения которого явились выявленные рецидивы ТГВ и ВТЭО, а также геморрагические осложнения.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что для клинической практики новым направлением в лечении ТГВ и вторичной профилактики ВТЭО в современных условиях является использование ривароксабана.

Литература

1. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. *Consilium-medicum*. 2000; 6: 61–5.
2. Martinelli I., Bucciarelli P., Manucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit. Care Med*. 2010; 38: 3–9.
3. Den Heijer M., Koster T., Blom H.J., Bos G.M., Briet E., Reitsma P.H. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med*. 1996; 334: 759–62.
4. Zoller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2012; 124: 1012–20.
5. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. *Биохимия*. 2002; 67 (1): 40–55.
6. Nicolaides A.N., Breddin H.K., Carpenter P. et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol*. 2005; 24 (1): 1–26.
7. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost*. 2009; 7 (Suppl. 1): 301–4.
8. Rosendaal F.R. Once and only once. *Circulation*. 2010; 121: 1688–90.
9. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb. J*. 2006; 4: 15.
10. Bertina R.M. Factor V Leiden and other coagulation risk factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin. Chem*. 1997; 43: 1678–83.

11. Dahlback B. Are we ready for factor V Leiden screening? *Lancet*. 1996; 347: 1346–7.
12. Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Коваленко Т.Ф., Ройтман Е.В., Патрушев Л.И. Мутации, ассоциированные с тромбофилиями, а также влияющие на метаболизм варфарина, у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2007; 6 (2): 21–8.
13. Капустин С.И., Салтыкова Н.Б. и др. Особенности генетического полиморфизма компонентов системы гемостаза при различных клинических проявлениях венозного тромбоза. *Вестник гематологии*. 2009; 5 (1): 16–24.
14. Прыдко С.И. Генетический полиморфизм факторов свертывания крови у пациентов с венозным тромбозом и варикозной болезнью. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 1: 49–53.
15. Хисматуллина Э.А., Гумерова Г.Р., Воробьева Е.В., Горбунова В.Ю. Молекулярно-генетическое исследование полиморфного варианта G1691A в гене коагуляционного фактора V (FV). *Известия Самарского научного центра РАН*. 2011; 13 (5; Прил. 3): 277–80.
16. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetic of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120 000 cases and 180 000 controls. *Throm. Haemost.* 2009; 102 (2): 183–4.
17. Шевела А.И., Егоров В.А., Севостьянова К.С., Новикова Я.В., Филиппенко М.Л. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 17 (2): 95–9.
18. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский Е.В. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 у больных с венозными тромбозами, тромбозом осложненными в московской популяции: влияние на стабильность антикоагулянтной терапии и частоту кровотечений. *Терапевтический архив*. 2001; 6: 59–65.
19. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
20. Мясенко Е.В., Яблонский П.К., Веселкин Н.П., Федорова Т.А. Наследственные формы тромбофилии у больных с венозным тромбозом. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*, СПб. 2012; 11 (1; Прил. 41): 21–5.
21. Baglin T., Gray E., Greaves M., Hunt B.J., Keeling D., Machin S. et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 209–20.
22. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2011: 150–5.
23. Stegnar M. Thrombophilia screening – at the right time, for the right patient, with a good reason. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010; 48 (Suppl. 1): 105–13.
24. Epstein R.S., Moyer T.P., Aubert R.E., O. Kane D.J. et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (25): 2804–12.
25. Patrushev L.I., Zykova E.S., Kayushin A.L., Korosteleva M.D., Miroshnikov A.I., Severin E.S. New DNA diagnostic system for detection of factor V Leiden. *Thrombosis Res.* 1998; 92 (6): 251–9.
26. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2011; 1: 3–10.
27. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U. et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010; 12 (1): 113–24.
28. Gage B.F., Eby C. et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 84 (3): 326–31.
29. Sanderson S., Emery J., Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug, dose and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med.* 2005; 7 (2): 97–104.
30. Den Heijer M., Koster T., Blom H.J., Bos G.M., Briet E., Reitsma P.H. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 759–62.
31. Zoller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2012; 124: 1012–20.
32. Patrushev L.I. Genetic mechanisms of inherited disorders of hemostasis. *Biokhimiya*. 2002; 67 (1): 40–55 (in Russian).
33. Nicolaides A.N., Breddin H.K., Carpenter P. et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2005; 24 (1): 1–26.
34. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (Suppl. 1): 301–4.
35. Rosendaal F.R. Once and only once. *Circulation*. 2010; 121: 1688–90.
36. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb. J.* 2006; 4: 15.
37. Bertina R.M. Factor V Leiden and other coagulation risk factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin. Chem.* 1997; 43: 1678–83.
38. Dahlback B. Are we ready for factor V Leiden screening? *Lancet*. 1996; 347: 1346–7.
39. Vardanyan A.V., Mumladze R.B., Kovalenko T.F., Roitman E.V., Patrushev L.I. Mutations associated with thrombophilia, as well as influencing the metabolism of warfarin in patients undergoing deep vein thrombosis. *Byulleten' of A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences*. 2007; 6 (2): 21–8 (in Russian).
40. Kapustin S.I., Saltykova N.B. et al. Patterns of genetic polymorphism components of the hemostatic system in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Vestnik Gematologii*. 2009; 5 (1): 16–24 (in Russian).
41. Pryanadko S.I. Genetic polymorphism of coagulation factors in patients with venous thrombosis and varicose disease. *Grudnyia i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2010; 1: 49–53 (in Russian).
42. Khismatullina E.A., Gumerova G.R., Vorob'yeva E.V., Gorbunova V.Y. Molecular genetic study of polymorphic variants in the gene G1691A coagulation factor V (FV). *Izvestiya Samara Scientific Center of Russian Academy of Sciences*. 2011; 13 (5; Suppl. 3): 277–80 (in Russian).
43. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetic of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120 000 cases and 180 000 controls. *Throm. Haemost.* 2009; 102 (2): 183–4.
44. Shevela A.I., Egorov V.A., Sevstyanova K.S., Novikova Y.V., Filippenko M.L. Phlebotrombosis and congenital thrombophilia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2012; 17 (2): 95–9 (in Russian).
45. Vorob'yeva N.M., Panchenko E.P., Dobrovolsky E.V. Polymorphisms in the genes CYP2C9 and VKORC1 in patients with venous thrombosis, thromboembolic complications in Moscow population: impact on the stability of anticoagulation therapy and incidence of bleeding. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2001; 6: 59–65 (in Russian).
46. Kukes V.G. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. M.: Reafarm; 2004 (in Russian).
47. Myalenko E.V., Yablonsky P.K., Veselkin N.P., Fedorova T.A. Hereditary thrombophilia in patients with venous thromboembolism. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, St. Petersburg. 2012; 11 (1; Suppl. 41): 21–5 (in Russian).
48. Baglin T., Gray E., Greaves M., Hunt B.J., Keeling D., Machin S. et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 2010; 149: 209–20.
49. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*; 2011: 150–5.
50. Stegnar M. Thrombophilia screening – at the right time, for the right patient, with a good reason. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010; 48 (Suppl. 1): S105–13.
51. Epstein R.S., Moyer T.P., Aubert R.E., O. Kane D.J. et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (25): 2804–12.
52. Patrushev L.I., Zykova E.S., Kayushin A.L., Korosteleva M.D., Miroshnikov A.I., Severin E.S. New DNA diagnostic system for detection of factor V Leiden. *Thrombosis Res.* 1998; 92 (6): 251–9.

References

1. Barkagan Z.S. Doctrine of thrombophilia at the present stage. *Consilium-medicum*. 2000; 6: 61–5 (in Russian).
2. Martinelli I., Buciarelli P., Manucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit. Care Med.* 2010; 38: 3–9.

26. Sychev D.A. Recommendations for use pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011; 1: 3–10 (in Russian).
27. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U. et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010; 12 (1): 113–24.
28. Gage B.F., Eby C. et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 84 (3): 326–31.
29. Sanderson S., Emery J., Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug, dose and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med.* 2005; 7 (2): 97–104.

Поступила 17.04.2014

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.62-089.168-036.8

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОРТОТОПИЧЕСКОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

О.Б. Лоран¹, И.В. Серегин^{*2}, А.В. Серегин¹, Е.И. Велиев¹

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, 123995, Москва, Российская Федерация;

²ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, Российская Федерация

Проблема качества жизни пациентов, перенесших радикальную цистэктомию (РЦЭ) по поводу рака мочевого пузыря (РМП), связана с возросшим осознанием того, что итогом лечения прежде всего должен быть удовлетворен пациент. В настоящее время используются разные способы формирования ортотопического резервуара. В статье проанализированы функциональные результаты и качество жизни пациентов при формировании ортотопического резервуара из сегмента тонкой кишки.

Материал и методы. Анализ проведен у 57 пациентов в возрасте от 38 до 93 лет (медиана возраста – 67 лет), которым была выполнена радикальная цистэктомия по поводу рака мочевого пузыря.

У всех пациентов подтвержден переходно-клеточный рак мочевого пузыря, стадия опухоли варьировала от T1 G1-3 до T3b, N0, M0. В послеоперационном периоде всем пациентам проведено контрольное обследование. Методы опроса и оценка ответов пациентов соответствовали стандартам, рекомендованным Международным обществом по сохранению функции удержания мочи и кала (International Continence Society). Оценка качества жизни проводилась по результатам опросника качества жизни онкологических больных QLQ-C30.

Результаты. Из 34 пациентов 29 (85,2%) опорожняли резервуар путем расслабления уретрального сфинктерного механизма и/или пассивным вытеснением содержимого этого резервуара с помощью напряжения мышц брюшной стенки. Пяти (14,7%) пациентам время от времени требовалась аутокатетеризация. Через 1 год после операции частота функции удержания мочи в дневное и ночное время составляла 82,1%, а через 3 года – 88,2 и 79% соответственно. При оценке качества жизни медиана шкалы общего статуса здоровья составила 70,3 балла. Наиболее высокие значения отмечались по физической, ролевой, когнитивной и эмоциональной шкалам 90,3; 81,2; 81,2 и 85,3 балла соответственно. Социальная шкала имела низкий показатель среди функциональных шкал – 70 баллов. Больше всего пациентов беспокоили слабость и боль.

Выводы. Формирование идеального ортотопического резервуара обеспечивает приемлемую функцию удержания мочи в дневное (88,2%) и ночное время (79%), обеспечивая хорошее качество жизни и социальную адаптацию пациентов.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; цистэктомия; ортотопический мочевой пузырь.

*Серегин Игорь Васильевич, канд. мед. наук, заведующий урологическим отделением. E-mail: igor_seregin@bk.ru
125101, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 5, корп.16.