

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ.
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ**

М. Ж. Алексанян, Е. А. Асеева, А. И. Удовиченко, Е. В. Домрачева

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Резюме. Рассмотрены современные проблемы онкогематологической цитогенетики, ее значение для клинических исследований, организация цитогенетических исследований в ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. Обсуждены нерешенные в нашей стране проблемы подготовки специалистов по онкоцитогенетике и отсутствию соответствующей градации в перечне врачебных специальностей.

Ключевые слова: онкогематология, цитогенетика, организация онкоцитогенетической службы

CYTOGENETIC STUDIES IN HEMATOLOGY. ORGANIZATIONAL ASPECTS

M.Zh. Aleksanyan, E.A. Aseeva, A.I. Udovichenko, E.V. Domracheva

Hematology Research Center, Moscow

S u m m a r y. The authors discuss the modern aspects of oncohematological cytogenetics and its significance for clinical studies, describe the organization of cytogenetic studies at Hematology Research Center, the problems of training of specialists in oncocytogenetics, still unsolved in our country, and the absence of this profession in the list of medical specializations.

Key words: oncohematology, cytogenetics, organization of oncocytogenetic service

За последние 20 лет в лабораторной службе гематологической клиники произошли существенные изменения, в частности многократно возросла ценность цитогенетических исследований (ЦГИ) для онкогематологии. Анализ хромосомных маркеров в опухолевом материале (костный мозг, лимфатические узлы, пораженные опухолью органы) стал одним из основных дифференциально-диагностических характеристик гемобластозов. Современное значение ЦГИ в онкогематологии настолько велико, что цитогенетические аномалии стали основой последней классификации ВОЗ [1] для большинства гемобластозов и опухолей лимфатической системы. Основной задачей, стоящей перед онкогематологической цитогенетикой на современном этапе, является обеспечение проведения необходимой цитогенетической диагностики и мониторинга всем пациентам гематологической клиники с широким спектром онкогематологических заболеваний.

В Гематологическом научном центре (ГНЦ) лаборатория соответствующего профиля была создана в 1988 г. Первоначальной задачей лаборатории было освоение классических и новых молекулярно-цитогенетических методов исследования хромосомных аномалий, а также изучение возможностей и особенностей их использования для нужд гематологической клиники [2]. Лаборатория располагалась в помещении площадью 40 м² с количеством сотрудников — 6 человек. К настоящему времени лаборатория кариологии ГНЦ является крупным научно-клиническим подразделением, обеспечивающим необходимыми ЦГИ гематологические отделения не только ГНЦ, но и другие учреждения страны. Кроме того, лаборатория нашего центра имеет опыт работы с образцами крови, костного мозга и опухо-

левых тканей, полученных из дальних регионов России и ближнего зарубежья. Площадь помещений, занимаемых лабораторией, составляет около 300 м², а общее количество сотрудников увеличилось до 20. Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи, остается немало проблем, касающихся, в частности, статуса онкогематологической цитогенетики и возможностей полноценной подготовки кадров, которые требуют своего незамедлительного решения для улучшения оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению России.

**Организация ЦГИ в современной
гематологической клинике**

Основной задачей цитогенетики в области онкогематологии является обнаружение опухолевого клона при проведении дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых заболеваний и определение его размеров в процессе лечения (минимальная остаточная болезнь). Показанием к проведению ЦГИ при первичном обследовании пациента служит предположительный диагноз всех вариантов острых лейкозов, миелодиспластических синдромов, цитопенических синдромов неясного генеза, хронического миелолейкоза, сублейкемического миелолейкоза и других миелопролиферативных синдромов, а также лимфо-пролиферативных заболеваний, за исключением лимфо-гранулематоза и очевидной реактивной лимфоаденопатии. В случаях, когда лечение больных уже проводилось, имеется возможность использования архивного морфогистологического материала для проведения цитогенетического исследования [3]. В современной гематологии существует понятие цитогенетической ремиссии. При этом полная клинико-гематологическая ремиссия обязательно должна быть подтверждена отсутствием первоначально найденных хромосомных аномалий в костном мозге, только тогда можно говорить о полной ремиссии заболевания. Поэтому для оценки эффективности лечения необходимо проводить мониторинг найденных цитогенетических аномалий в костном мозге [4]. Таким образом, пациенты нуждаются

Для корреспонденции:

Алексанян Михаил Жирардович, канд. биол. наук, зав. отделом заготовки крови и ее компонентов ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский пр., д. 4а.
Телефон: +7 (495) 656-06-02.
E-mail: alexanian@blood.ru

Таблица 1

Показатель	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Число больных	891	922	1363	1371	1748	2008	2111	4221	4242
Число исследований	1276	1458	2563	2632	3497	3856	4063	5016	5640

Таблица 2

Больные	2007	2008
Стационарные ГНЦ	1512	1318
Амбулаторные ГНЦ	1645	1551
Из регионов РФ	863	1372

в проведении ЦГИ костного мозга не только в дебюте заболевания, но и в процессе лечения. В **табл. 1** приведены данные о ежегодном росте количества выполняемых в ГНЦ ЦГИ и их востребованность для диагностики и лечения гематологических заболеваний. За исследуемый период число обследованных больных выросло почти в 4,1 раза, а число выполненных исследований — в 4,3 раза.

Лаборатория выполняет ЦГИ амбулаторным и стационарным больным ГНЦ, а также по направлениям из регионов РФ (**табл. 2**). Проведенный анализ показывает, что число исследований, выполняемых амбулаторным больным ГНЦ, и исследований, выполняемых по направлениям из регионов, количественно сопоставимы с числом исследований, проведенных больным, находящимся на лечении в стационаре.

Согласно последней классификации ВОЗ, каждый вариант острого лейкоза имеет определенные хромосомные аномалии. Для острых миелоидных лейкозов характерны $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13;q22)$, $t(16;16)$, $t(15;17)$, $t(9;11)(p21;q23)$, $t(6;9)(p23;q24)$, $inv(3)(q21;q26)$, $t(3;3)(q21;q26)$, $t(1;22)(p13;q13)$. Данные аномалии имеют большое клиническое и прогностическое значение, так как показано, что цитогенетический вариант лейкоза нередко диктует выбор определенной терапевтической тактики, например назначение ретиноидов при промиелоцитарном лейкозе с $t(15;17)$ [5].

Кроме того, по хромосомным аномалиям можно судить о прогнозе заболевания. Установлено, что прогноз при $t(8;21)$ благоприятный. Напротив, миеломоноцитарные и моноцитарные варианты лейкозов с $t(9;11)(p22;q23)$, $t(6;9)(p23;q34)$, а также лейкозы с аномалией 3-й хромосомы $inv(3)(q21;q26)$ $t(3;3)(q21;q26)$ являются прогностически очень неблагоприятными. Наличие этих аномалий требует интенсификации химиотерапии, а иногда и проведения трансплантации костного мозга [5]. Мегакариоцитарные лейкозы, сопровождаемые транслокацией $(1;22)(p13;q13)$, также требуют соответствующего лечения. Следовательно, все больные с диагнозом острого лейкоза в дебюте заболевания до начала лечения нуждаются в проведении ЦГИ костного мозга.

При острых лимфобластных лейкозах выявляется множество хромосомных аномалий, имеющих прогностическое значение. Однако самыми диагностически важными являются $t(9;22)(q34;q11)$ и $t(4;11)(q21;q23)$. Выявление этих аномалий говорит о плохом прогнозе и требует интенсификации лечения [6]. Обнаружение $t(12;21)(p13;q22)$, напротив, свидетельствует о хорошем прогнозе. Ремиссии при этой аномалии удается достичь у 100% больных, 5-летняя выживаемость регистрируется у 75% больных [7].

Динамика роста числа ЦГИ по годам при острых лейкозах представлена в **табл. 3**, из которой следует, что в настоящее время практически все больные острыми лейкозами подвергаются ЦГИ.

Миелодиспластические синдромы (МДС), согласно последней классификации ВОЗ [1], характеризуются специфическими хромосомными аномалиями, имеющими клиническое и прогностическое значение. Наиболее частыми из них являются трисомия 8, моносомия и делеция длинных плечей 5 или 7 хромосомы, $del(20q)$, составляющие около 40% МДС. Остальные аномалии встречаются реже. При некоторых вариантах МДС необходимо проведение цитогенетического мониторинга для оценки эффективности новых препаратов (дакоген и др.), уничтожающих патологический клон в костном мозге.

Верификация диагноза хронического миелолейкоза (ХМЛ) всегда требует цитогенетического подтверждения, так как $t(9;22)(q34;q11)$ патогномонична для этого заболевания (**табл. 4**). Широкое применение в последнее время ингибиторов тирозинкиназ направленного действия, эффективных у абсолютного большинства больных ХМЛ, привело к существенному увеличению продолжительности жизни больных, что, в свою очередь, резко увеличило число ЦГИ, поскольку их проводят в дебюте заболевания и далее каждые 6 мес. Тем самым осуществляется необходимая коррекция терапии в случае неэффективности лечения больного препаратами первой линии.

Большинство других миелолипролиферативных заболеваний (эритремия, тромбоцитемия, сублейкемический миелоз, хронический мегакариоцитарный лейкоз) также имеют специфические хромосомные аномалии, что позволяет в ряде случаев отличить реактивные состояния от миелолипролиферативных заболеваний [8]. Наличие или отсутствие соответствующей хромосомной аномалии может разрешить этот вопрос.

Данные **табл. 4** свидетельствуют о значительном росте числа ЦГИ в ходе диагностики и оценки эффективности лечения гематологических опухолей и о полноценном использовании врачами результатов ЦГИ в клинической практике.

Сегодня можно выделить две основные составляющие достигнутых результатов: приобретение огромного клинического опыта специалистами-цитогенетиками и их полноценное профессиональное взаимодействие с врачами-гематологами. Только профессиональный постоянный контакт между ними позволяет проводить адекватные исследования в случае неочевидности опухолевого субстрата или необходимости использования морфогистологического материала. Культивирование опухолевого материала (пунктат костного мозга, биопсия лимфатического узла) представляет достаточно сложную задачу, поскольку длительность клеточного цикла индивидуальной опухоли неизвестна и отличается от нормы. Кроме того, у различных опухолевых клеток наблюдаются различия в митотическом индексе. Для достижения успеха в лаборатории часто используется постановка культур на разные сроки или с различными митогенами

Таблица 3

Динамика роста ЦГИ в ГНЦ при острых лейкозах (в % от общего количества больных острыми лейкозами)

Исследование	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
ЦГИ, %	88	91	92	90	95	97	92	96	98

Таблица 4

Динамика ЦГИ при хроническом миелолейкозе у больных, получающих ингибиторы тирозинкиназ

Исследование	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
ЦГИ, %	78	82	92	92	98	95	96	98	97

для Т- и В-клеточных опухолей. Тем не менее проведение стандартного ЦГИ может быть затруднено или невозможно из-за отсутствия делящихся клеток вследствие гиперлейкоцитозной формы заболевания или разбавления пунктата костного мозга периферической кровью, при фиброзе костного мозга, при апластическом синдроме, наконец, при плохой морфологии хромосом. Нередко при исследовании опухолевых клеток наблюдается нормальный кариотип, что возможно при делении неопухолевых клеток при заданных условиях культивирования, а также при небольших размерах опухолевого клона (менее 10% при стандартном анализе 20 метафаз). Нами установлено, что у 10% больных онкогематологическими заболеваниями стандартное ЦГИ неинформативно. Поэтому второй важнейшей особенностью можно считать широкое использование молекулярно-цитогенетических методов — методов интерфазной цитогенетики, флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH), позволяющих проводить ЦГИ на мазках костного мозга и крови, гистологических срезах опухолевой ткани из парафиновых блоков, выделенных фракциях клеток с определенным иммунофенотипом, а также во всех случаях при отсутствии делящихся клеток опухоли. Метафазная и интерфазная цитогенетика — это взаимодополняющие друг друга подходы, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Метафазная цитогенетика позволяет проводить полный анализ всего кариотипа, что чрезвычайно важно в свете последних данных об исключительно неблагоприятном прогностическом значении выявления моносомного или комплексного кариотипа у больных острыми лейкозами и миелодиспластическим синдромом. Моносомный кариотип определяют как отсутствие в кариотипе двух аутосом и более или отсутствие одной аутосомы в сочетании с любой другой структурной хромосомной аномалией. Согласно последним данным, общая выживаемость пациентов с моносомными кариотипами не превышает 10% [9, 10]. В качестве примера приводим несколько вариантов моносомных кариотипов, обнаруженных у больных острым миелолейкозом:

46XX, t(1;7)(q10;p10)-5+8
 43XY, -5, -7, der(12), t(12;22)(q10;q10)
 46XX, -7, del(7)(q31), +8
 45XY, t(1;3)(q36;q21), -6
 47XX, t(16;21)(q24;q22), -7

Следует отметить, что при дальнейшем проведении ЦГИ в процессе лечения не всегда удается получить делящиеся клетки. В этом случае имеется необходимость

Таблица 5

Основные хромосомные аномалии, характерные для лимфолиферативных заболеваний

Лимфолиферативное заболевание	Хромосомные аномалии
Хронический лимфолейкоз	del 13q14 del 13q34 +13 17p13(ген <i>p53</i>) 11q22(ген <i>ATM</i>)
Миеломная болезнь	t(11;14)(q13;q32) t(4;14)(p16;q32) t(14;16)(q32;q23) del 13q14
Лимфома из клеток мантийной зоны	t(11;14)(q13;q32)
Лимфома Беркитта	t(8;14)(q24;q32)
Фолликулярная лимфома	t(14;18)(q21;q32)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	t(3;14)(q27;q32)
MALT	t(11;18)(q21;q21)
Анаплазированная крупноклеточная лимфома	t(2;5)(p23;q35)

использовать в качестве дополнительного метода интерфазный FISH-анализ. Это исследование можно провести всегда, даже при малом количестве материала. Оно позволяет обнаружить присутствие ограниченного количества хромосомных аномалий при наличии соответствующих ДНК-зондов. При динамическом исследовании анализируют не менее 200 клеток с той аномалией, которая была выявлена в дебюте заболевания. Если у пациента наблюдался сложный комплексный кариотип, то удобно анализировать методом FISH какую-то одну определенную аномалию, входящую в состав комплексного кариотипа. Часто такое определение носит важный уточняющий характер. Например, в Ph-отрицательных комплексных кариотипах может присутствовать ген *BCR/ABL*, определяемый только методом FISH. Он, а не Ph-хромосома, является основным молекулярным событием при ХМЛ. В качестве иллюстрации важности применения двух взаимодополняющих методов можно привести три Ph-отрицательных комплексных кариотипа, обнаруженных у больных ХМЛ при развитии бластного криза, закончившегося летальным исходом:

46, XX, del(X)(q27), t(14;22)(p11;q11), der(9), del(8)(q27), 16p+[20]/46, XX, t(9;22)(q34;q11) [5].

Результат анализа: стандартное ЦГИ Ph⁺ — 20%; FISH *BCR/ABL* — 100%

46, XX, der(22)(21q-), t(15;21)(q21;q21)[20] / 46, XX, t(9;22)(q34;q11) [4].

Результат анализа: стандартное ЦГИ Ph⁺ - 17%, FISH *BCR/ABL* - 85%

53-56, XXY, +8, +8, +10, +12, +15, +18, +19, +20, +20, +21, +21, der(21), t(21;22) [25].

Результаты анализа: стандартное ЦГИ Ph⁺ — 0%, FISH *BCR/ABL* — 100%.

В последнее время интерфазный FISH-анализ широко применяется как самостоятельный метод при ЦГИ лимфолиферативных заболеваний, в ряде случаев являясь определяющим (хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь). Основные хромосомные маркеры лимфолиферативных заболеваний приведены в табл. 5.

Таблица 6

Динамика ЦГИ в ГНЦ, проводимых при лимфопрولیферативных заболеваниях (в % больных, обследованных в кардиологической лаборатории, от всех лечившихся)

Исследование	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
ЦГИ, %	5	4	6	8	13	22	36	39	56

Не все из перечисленных выше цитогенетических аномалий имеют диагностическое значение. При лимфоме Беркитта или лимфоме из клеток мантийной зоны соответствующие аномалии встречаются практически у всех больных. При фолликулярной и диффузной В-крупноклеточной лимфомах соответствующие аномалии характерны для 60% больных, при других заболеваниях — лишь для 30—40%. Для больных миеломной болезнью и хроническим лимфолейкозом какая-либо из заявленных аномалий встречается у 70% больных [8, 11]. Число проводимых исследований лимфопрولیферативных заболеваний за последние годы значительно выросло. Динамика количественного роста приведена в табл. 6, из которой видно, что более половины всех больных с лимфопрولیферацией подвергаются ЦГИ.

Обычно ЦГИ из пунктата костного мозга, лимфатического узла или из пораженного органа выполняется в дебюте болезни с диагностической целью. Если отмечено поражение костного мозга, то повторное исследование может проводиться в процессе лечения для регистрации наличия опухолевых клеток в костном мозге. Проведение цитогенетического мониторинга в условиях появления новых препаратов для лечения хронического лимфолейкоза и миеломной болезни позволило в ряде случаев обнаружить полную элиминацию аномального клона из костного мозга.

Следует подчеркнуть, что возможность применения нескольких взаимодополняющих методов цитогенетической диагностики значительно расширяет область использования цитогенетического анализа при диагностике и динамическом наблюдении пациентов с гемобластозами и лимфопрولیферативными заболеваниями.

Проблемы онкогематологической цитогенетики

Опыт нашей работы по организации ЦГИ в онкогематологии свидетельствует, что современная крупная гематологическая клиника должна иметь в своей структуре лабораторию ЦГИ.

Однако в масштабах страны онкогематологическая цитогенетика проходит пока начальный этап. Востребованность ЦГИ существенно выше возможностей немногочисленных профильных лабораторий. Некоторый прогресс отмечается на протяжении последних 8 лет. Он связан с появлением и широким применением для лечения ХМЛ в России препаратов направленного действия — ингибиторов тирозинкиназной активности. Их эффективность невозможно оценить без ЦГИ, что заставило в некоторых регионах организовывать у себя в инициативном порядке онкогематологические цитогенетические лаборатории. Тем не менее официально онкогематологическая цитогенетика в России отсутствует. Она не существует как врачебная лабораторная специализация, и обучиться ей, получив сертификат онкогематологического цитогенетика, нельзя. В России существует только две специальности по генети-

ке: медицинская генетика и лабораторная генетика. Обе эти специальности предполагают знание наследственной патологии и врожденных аномалий. Организованы они на базе педиатрической службы. Ни единого слова об онкоцитогенетике или гематологической генетике в программах обучения на сертификационных курсах и курсах усовершенствования врачей по этим специальностям нет. В ряде регионов онкоцитогенетикой занимаются единичные врачи-цитогенетики, основной работой которых остается наследственная цитогенетика и врожденные аномалии. Начальное 2-недельное обучение они проходили в Гематологическом научном центре (ФГБУ ГНЦ, Москва) или в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии (РНИИГТ) (Санкт-Петербург) — двух городах, где есть специализированные лаборатории, занимающиеся онкогематологической цитогенетикой.

Вряд ли целесообразна массовая организация цитогенетических лабораторий при каждом гематологическом стационаре. Исходя из нашей практики, необходимым и достаточным следует считать создание такой лаборатории из 5—6 врачей и 3—4 лаборантов на 5 000 000—7 000 000 человек населения. Подобная лаборатория сможет обеспечить необходимыми ЦГИ гематологические клиники своего региона. Лаборатории, укомплектованные одним врачом-цитогенетиком и лаборантом, нецелесообразны, так как из-за небольшого числа исследований у врача никогда не будет полноценного онкогематологического цитогенетического опыта. С другой стороны, нельзя считать оправданными затраты на оборудование (термостаты, стерильные боксы, холодильники и пр.) для таких минилабораторий.

На основании накопленного опыта нам представляется целесообразным:

1. Расширить региональную лабораторную цитогенетическую службу, состоящую сейчас из цитогенетиков, занимающихся детской наследственной патологией, введя туда же ставки врачей цитогенетиков-онкогематологов. Это не потребует больших затрат на покупку нового оборудования, так как основное базовое оборудование в лабораториях уже есть.

2. На базе двух гематологических центров — ГНЦ (Москва) и РосНИИ ГТ (Санкт-Петербург) — организовать циклы обучения онкогематологической цитогенетике для врачей-лаборантов.

3. Предложить Министерству здравоохранения России ввести в перечень медицинских специальностей специальность врача-онкоцитогенетика.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. International agency for research on cancer (IARC). 4th ed. Lyon, France: IARC Publ.; 2008: 86—178.
2. Домрачева Е.В., Асеева Е.А. Возможности и перспективы гематологической цитогенетики. Медицинская генетика 2004; 3(4): 166—79.
3. Обухова Т.Н., Барях Е.А., Капланская И.Б., Домрачева Е.В. Выявление диагностических для лимфомы Беркитта транслокаций методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на гистологических срезах парафиновых блоков. Терапевтический архив 2007; 7: 80—4.
4. Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах: Справочное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2006.

5. Савченко В.Г., ред. Программное лечение лейкозов. М.: Русская книга; 2008: 114—64.
6. Heerema N.A., Arthur D.C., Sather H., Albo V., Feusner J., Lange B.J., et al. Cytogenetic features of infants less than 12 month of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: impact of the 11q23 breakpoint on outcome: a report of the Children's Cancer Group. *Blood* 1994; 83(8): 2274—84.
7. Kempski H., Chalker J., Chessells J., Sturt N., Brickell P., Webb J., et al. An investigation of the t(12;21) rearrangement in children with B-precursor acute lymphoblastic leukaemia using cytogenetic and molecular methods. *Br. J. Haematol.* 1999; 105(3): 684—9.
8. Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. М.: Ньюди-амед; 2002. т. 2: 40—78.
9. Breems D.A., Van Putten W.L., De Greef G.E., Van Zelderren-Bhola S.L., Gerssen-Schoorl K.B., Mellink C.H., et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(29): 4791—7.
10. Medeiros B.C., Othus M., Fang M., Roulston D., Appelbaum F.R. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* 2010; 116(13): 2224—8.
11. Волкова М.А., ред. Клиническая онкогематология. М.: Медицина; 2007: 370—401.

Поступила 20.06.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.14-005.6-053.2-092:612.6.05]-07

ВЛИЯНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА РИСК РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА У ДЕТЕЙ

П.А. Жарков^{1,2}, Е.В. Ройтман², П.В. Свиринов^{2,3}, Л.Е. Ларина⁴, В.В. Вдовин², Т.А. Малицына^{2,4},
А.Г. Румянцев^{1,3}

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России; ²Гематологический консультативный центр Измайловской детской городской клинической больницы; ³кафедра онкологии и гематологии педиатрического факультета ФГБУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ⁴кафедра пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ФГБУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме. Целью настоящего исследования являлось оценить влияние носительства 8 протромботических полиморфизмов на риск развития венозного тромбоза (ВТ) у детей. В работу было включены 43 ребенка с ВТ. Контрольную группу составили 54 условно-здоровых добровольца. Выявлено, что носительство минорных аллелей *MTHFR C677T* и *ITGB3 L33P* повышает риск развития ВТ у детей — отношение шансов (ОШ) 1,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69—2,89; $p = 0,347$ и ОШ 1,28; 95% ДИ 0,65—2,51; $p = 0,469$ соответственно. Полиморфизмы *FV Leiden* (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,26—4,17; $p = 0,951$), *FGB -455 G > A* (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,47—1,85; $p = 0,842$) и *ITGA2 F224F C807T* (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,52—2,03; $p = 0,943$) не оказывают значимого влияния на указанный риск. Полиморфизм *PAI-1 -675(5G del 1G)* (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,39—1,37; $p = 0,328$) и *FVII R353Q* (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,16—0,93; $p = 0,034$) не повышают риск развития ВТ. Мы считаем необходимым включение полиморфизмов *FII G20210A*, *FV Leiden*, *MTHFR C677T*, *FVII R353Q G > A* и *PAI-1 -675 5G/4G* в алгоритм обследования ребенка с симптоматическим, в особенности идиопатическим, ВТ.

Ключевые слова: дети, тромбоз вен, тромбофилия, полиморфизм, риск

THE RISK OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN CHILDREN CARRYING PROTHROMBOTIC POLYMORPHISMS

P.A. Zharkov^{1,2}, E.V. Roitman², P.V. Svirin^{2,3}, L.E. Larina⁴, V.V. Vdovin², T.A. Malitsyna^{2,4}, A.G. Romyantsev^{1,3}

¹Dmitry Rogachev Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology; ²Hematology Consulting Center, Izmailovo Pediatric Municipal Clinical Hospital; ³Department of Oncology and Hematology, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian Research Medical University; ⁴Department of Childhood Diseases Propedeutics, Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow

S u m m a r y. Genetic aspects of venous thromboembolism (VTE) in children are still not well recognized. The aim of this study was to evaluate the impact of 8 prothrombotic polymorphisms on the risk of VTE in children. 43 patients aged 0—18 years with objectively diagnosed VTE were included. The control group consisted of 54 apparently healthy volunteers aged 14—30 years. It was found that minor alleles of *MTHFR C677T* and *ITGB3 L33P* do increase the risk of VTE in children (odds ratio — OR 1.41, 95% CI 0.69—2.89, $p = 0.347$ and OR 1.28, 95% CI 0.65—2.51; $p = 0.469$, respectively), while *FV Leiden* mutation (OR 1.04, 95% CI 0.26—4.17; $p = 0.951$), *FGB beta -455 G > A* (OR 0.93, 95% CI 0.47—1.85; $p = 0.842$) and *ITGA2 F224F C807T* (OR 1.03, 95% CI 0.52—2.03; $p = 0.943$) had no significant effect. Variants of *PAI-1 -675 (5G del 1G)* — OR 0.73, 95% CI 0.39—1.37, $p = 0.328$ and *FVII R353Q* did not show to increase the risk of VTE. Odds ratio for the development of VTE in *FVII R353Q Q*-allele carriers was 0.39 (95% CI 0.16—0.93; $p = 0.034$). In our study we did not observe any case of *FII G20210A* carriage neither in patients, nor in controls. In overall risk model, OR of VTE episode in *FV Leiden/MTHFR C677T* carriers was 1.79 (95% CI 1.04—3.06; $p = 0.05$). This effect tended to be more pronounced in patients with idiopathic VTE (OR 2.32, 95% CI 1.05—5.08; $p = 0.05$). Total rate of *FV Leiden* and *MTHFR C677T* combinations was higher in patients with idiopathic VTE. Patients with VTE, particularly idiopathic, should be screened for *FII G20210A*, *FV Leiden*, *MTHFR C677T*, *FVII R353Q G > A*, and *PAI-1 -675 5G/4G* polymorphisms.

Key words: children, venous thromboembolism, thrombophilia, prothrombotic mutations, risk