

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ГОМЕЛЛЯ М.В., БОЛЬШАКОВА С.Е., ФИЛИППОВ Е.С., ШЕНИН В.А., ШУЛУНОВ С.С. — 2009

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

М.В. Гомелля<sup>1</sup>, С.Е. Большакова<sup>1</sup>, Е.С. Филиппов<sup>1</sup>, В.А. Шенин<sup>2</sup>, С.С. Шулунов<sup>2</sup><sup>(1)</sup> Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии ФПК и ППС, зав. — д.м.н., проф. Е.С. Филиппов;<sup>(2)</sup> Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор — д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова, лаборатория генетико-биохимических проблем онтогенеза, зав. — д.б.н. В.А. Шенин)

**Резюме.** В обзоре научной литературы представлены современные данные о распространенности тромбоза сосудов у детей, его вкладе в течение различных заболеваний; рассмотрены наиболее распространенные наследственные тромбофилические состояния, частота их возникновения в общей популяции и среди детского населения, изменения в генотипе при каждом виде наследственной тромбофилии.

**Ключевые слова:** мультифакториальные заболевания, полиморфизм генов, тромбофилия, тромбоз.

## THE VARIABILITY OF THE GENETIC MARKERS OF THE PROTHROMBOTIC DISFUNCTIONS IN CHILDREN

M.V. Gomellya<sup>1</sup>, S.E. Bolshakova<sup>1</sup>, E.S. Philippov<sup>1</sup>, V.A. Shenin<sup>2</sup>, S.S. Shulunov<sup>2</sup><sup>(1)</sup> Irkutsk State Medical University; <sup>(2)</sup> Scientific Center of the Family Health And Human Reproduction Problems, Irkutsk)

**Summary.** In the survey of the scientific researches there are modern data about spreading of the thrombosis among children, its influence on different diseases. Some of the most prevalent genetic thrombophilic states, the frequency of their occurrences among children, the changes in the genotype caused by the inherited thrombophilia have been considered.

**Key words:** multifactorial diseases, genes polymorphism, thrombophilia, thrombos.

Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим генотипом при провоцирующем действии факторов среды [1,6,20]. Кроме моногенных наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в одном определенном для каждого заболевания гене, значительное число болезней являются, так называемыми, **сложно наследуемыми** или **мультифакториальными (наследственно предрасположенными, многофакторными, «Complex genetic disorders»)** — это большая и нозологически разнородная группа болезней, развитие которых определяется взаимодействием множества причин — как генетических, так и обусловленных средой [5,26,29].

Проблема тромбоза — это одна из важнейших терапевтических проблем в развитых странах, которая в настоящее время выходит на первое место по значимости, поскольку развитие тромботических осложнений утяжеляет состояние больных, влияет на течение основного заболевания и его прогноз в целом [14,23,24].

Исследования последних лет показали, что проблема диагностики, лечения и профилактики тромбоза актуальна и для педиатрической практики, так как различные тромботические осложнения наблюдаются у детей не столь редко, как это представлялось ранее. Показано, что частота венозных тромбозов ежегодно составляет 150-200 человек на 100000 в популяции, при этом в детском возрасте венозные и артериальные тромбозы встречаются с частотой 0,7 на 100000, а в случае госпитальных осложнений этот показатель увеличивается до 53 на 100000 [6,11,16,28,31]. Частота инсультов у детей от 1 до 18 лет колеблется в пределах 1,29-13,0 на 100000 детского населения в год, а у новорожденных достигает 25,0 на 100000 в год, при этом в половине случаев инсульт имеет ишемическую природу [35].

Манифестация клинических проявлений тромбозов, эмболий происходит, как правило, у людей старших возрастных групп, однако причины, лежащие в их основе, закладываются на этапах формирования организма в детстве и обусловлены генетическими особенностями [7,10,24]. Тромбоз у детей следует отнести к числу неэксклюзивных и тяжелых осложнений. По мнению ряда авторов [11,19,26] дети имеют больше шансов выжить после эпизода артериального или венозного тромбоза, чем взрослые, и, поскольку ожидаемая продолжитель-

ность их жизни составляет еще 6-8 десятилетий, задача врачей — предупредить рецидивы тромбоза и обеспечить достаточно высокое качество жизни. Повышенная склонность к развитию венозных и артериальных тромбозов, вызванная наследственными или приобретенными нарушениями в системе гемостаза в научной литературе определяется как тромбофилия [2,3,12]. По происхождению выделяют наследственные (**гомозиготные и гетерозиготные варианты**) и приобретенные (вторичные, симптоматические) ее формы [7,30].

Причины приобретенных тромбофилий, которые можно рассматривать как факторы риска развития тромбозов, многочисленны и включают в себя целый ряд заболеваний, состояний, в том числе физиологических, и осложнений лекарственной терапии [13,34].

В патогенезе наследственных форм тромбофилии представлены генетические дефекты всех звеньев системы гемостаза. Повышенная склонность к тромбообразованию может быть обусловлена мутациями в генах, кодирующих коагуляционные факторы, нарушениями в генах антикоагулянтной и фибринолитической систем, генах гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и ферментах, участвующих в системе обмена гомоцистеина [1,6,17, 21].

По данным научной литературы [6,14,23], к настоящему времени выявлено более 1500 различных генетических дефектов, имеющих прямое или опосредованное отношение к нарушениям гемостаза, причем наибольшее практическое значение имеют мутации в генах, указанных ниже (табл. 1) [2,4,10,19,25,26,30,31].

Оценка значения различных факторов в развитии тромбоза у детей показала, что чаще имеет место их сочетание, т.е. тромбоз является мультифакториальным расстройством [13,27,32].

Наиболее неблагоприятным для больного является сочетание приобретенных и наследственных факторов, обуславливающих тромбофилию, что приводит к их взаимному усилению и взаимодополнению, и результатом этого является превышение определенного «тромботического порога» и формирование тромба [10,14].

В многочисленных исследовательских работах [11,12,16,17,19,24,34] подчеркивается, что наиболее часто встречающиеся наследственные формы тромбофилий следующие:

Общая характеристика генетически обусловленных тромбофилических состояний

| Ген, белок                           | Число мутаций                       |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Антитромбин III                      | Более 100                           |
| Фактор V                             | Более 10;<br>Мажорная мутация R506Q |
| Протромбин                           | 17; Мажорная мутация G20210A        |
| Плазминоген                          | 14                                  |
| Ингибитор активатора плазминогена    | 2                                   |
| Кофактор гепарина II                 | 3                                   |
| Протеин C                            | Около 200                           |
| Протеин S                            | Более 100                           |
| Тканевой фактор                      | 1                                   |
| Тромбомодулин                        | 7                                   |
| 5,10-Метилентетрагидрофолатредуктаза | Мажорные мутации — C677T, A1298C    |

1. Резистентность к активированному протеину C (ПС) (APC-резистентность, Лейденская аномалия) — наиболее распространенная генетическая форма тромбофилии, ассоциированная с венозными и артериальными тромбозами. По данным М.Ю. Чучина [2005], эта мутация наблюдается от 3 до 8% всей популяции и гомозиготна в 0,1%. Обнаруживается у 20% с первым эпизодом тромбоза, 50% больных с наследственными тромбофилиями и у 60% с тромбозами при нормальных уровнях протеинов C, S, AT III и антикардиолипиновых антител. Замена гуанина на аденин в положении 1691 в гене фактора V приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин в положении 506 (Arg506Gln) [6]. Как зарубежными, так и российскими исследователями было показано, что FVLeiden определяет состояние резистентности активированного ПС в 90-95% случаев [12,34]. Гетерозиготная форма встречается у 5% представителей европейской расы и увеличивает риск развития тромбоза в 3-7 раз, а гомозиготная — в 80 раз [15]. При данной форме первый тромботический эпизод обычно развивается в пубертате, но может регистрироваться и при тромботическом эпизоде у новорожденного и грудного ребенка. Гомозиготные формы несовместимы с жизнью [7,19].

2. Мутация гена протромбина G20210A. Мутация локализована в 3' — концевой нетранслируемой области гена протромбина и обусловлена перемещением гуанина на место аденина в 20210 нуклеотиде [6,34]. Наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу. Гетерозиготная форма встречается у 2-3% людей в общей популяции и у 6,2% больных с венозными тромбозами [10].

3. Дефицит антитромбина III (AT-III). В общей популяции выявляется в пределах 1:2000-1:5000 [8,13], а среди больных с ранними рецидивирующими тромбозами — с частотой в 1-4%. Дефицит AT-III может быть генетически обусловленным (наследственным, семейным) и приобретенным, причем последний встречается значительно чаще. Наследование болезни происходит по аутосомно-доминантному типу [7,12], в основном заболевание встречается в гетерозиготной форме [8]. Гомозиготный дефицит AT-III не совместим с жизнью, за исключением дефицита, связанного с дефектом гепаринсвязывающего домена молекулы AT-III в результате соответствующей мутации. Описано около 130 мутаций гена AT-III [7,32].

4. Дефицит протеина C (ПС). Согласно данным научной литературы [9,10], дефицит ПС встречается с частотой не более 0,5% в общей популяции. У больных с первым эпизодом тромбоза его обнаруживают в 3% случаев. Наследование дефицита ПС происходит по аутосомно-доминантному типу. При гетерозиготной форме дефицита ПС риск развития венозных тромбозов увеличивается в 7 раз [27]. Частота их в семьях с этим генетическим дефектом составляет 50%. У новорожденных с гомозиготным дефицитом ПС, имеющих крайне низкий его уровень, возможно развитие фульминантной пурпуры или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В отличие от APC-резистентности, связанной с единственной мутацией, причинами наследственного дефицита ПС могут быть более 160 мутаций [7].

5. Дефицит протеина S (PS). Наследственный дефицит PS встречается у 0,7% людей в общей популяции и 3% пациентов с венозными тромбозами. Наследование аутосомно-доминантное. В семьях с наследственным дефицитом этого антикоагулянта частота тромбозов составляет 19-47%. При наследственном дефиците PS возможно развитие кожных некрозов, а также фульминантной пурпуры и ДВС-синдрома новорожденных (гомозиготная форма). Наследственный дефицит PS могут вызывать более 70 мутаций гена, кодирующего синтез этого белка [10,20].

6. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ). Данный вид тромбофилии встречается в популяции с частотой 5-10%. У пациентов с венозными тромбозами ГГЦ выявляется в 10-25% случаев [18]. ГГЦ может быть наследственной и приобретенной [17]. Чаще регистрируют наследственные ее формы, обусловленные дефицитом ферментов, которые принимают участие в метаболизме гомоцистеина. Наиболее часто встречаются наследственный дефицит цистатион-β-синтазы и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [13,25]. Дефицит цистатион-β-синтазы возникает вследствие мутации гена, кодирующего синтез этого фермента. Гомозиготная форма дефицита цистатион-β-синтазы (наследственная гомоцистеинурия) встречается достаточно редко — 1 на 200000 новорожденных, и является основной причиной выраженной ГГЦ. Гетерозиготный дефицит цистатион-β-синтазы характеризуется умеренной ГГЦ, как правило, не превышающей 24-40 мкмоль/л, и никак себя не проявляет до первого эпизода венозного или артериального тромбоза в молодом возрасте. Частота этой формы в популяции составляет 0,3-1,4% [10,33].

Существенно чаще встречается дефицит 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы — у 5% людей в общей популяции. Из известных полиморфизмов в гене MTHFR наиболее полно изучен вариант C677T, ведущий к замене аминокислотного остатка аланина на валин. У носителей данной мутации отмечаются термоллабильность MTHFR и снижение его активности (до 35% от нормы у гомозигот), а также повышение уровня гомоцистеина в крови. Частота гетерозиготного носительства C677T в популяции достигает 40%, а гомозиготного составляет от 5 до 14% у лиц европейской расы, при сосудистых заболеваниях от 17 до 28% [16,22].

Другим полиморфным вариантом гена MTHFR является замена нуклеотида аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298. Носительство мутации не сопровождается повышением концентрации гомоцистеина в крови, однако сочетанию гетерозиготности C677T и A1298C сопутствует снижение активности фермента, повышение концентрации гомоцистеина в плазме и снижение уровня фолата — как при гомозиготном носительстве C677T [17,21].

Мутации в гене метионинсинтазы-редуктазы (MTR) также могут приводить к повышению уровня гомоцистеина в плазме крови и высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний вследствие развития тромбофилического состояния [13,33].

Следовательно, именно эти 6 форм наследственного расстройства гемостаза, прежде всего, следует включать в круг дифференциальной диагностики при подозрении на тромбофилию [16,19,24].

По мнению ряда авторов [7,15,27,29,30], наиболее тяжелые тромботические осложнения возникают у лиц, несущих мутации в генах, кодирующих антитромбин III, протеины C и S, но их совокупная частота не превышает 5% от общего числа всех венозных тромбозов.

Многие авторы [11,22,23,24] подчеркивают, что редко наблюдается сочетание нескольких маркеров тромбофилий, выявляемых одновременно. Это, несомненно, увеличивает вероятность возникновения тромбоза [10]. Так, частота наследования Лейденской аномалии у лиц, имеющих дефект ПС, во много раз больше, чем в остальных группах. Почти у 40% клинических носителей дефекта PS одновременно отмечается наличие АПС-резистентности, а у 30% из них — носительство гена протромбина G20210A. В то же время сочетание АПС-резистентности и мутации протромбина G20210A встречается лишь у 10% лиц [4].

В настоящее время с целью идентификации генетиче-

ских нарушений, ассоциированных с тромбофилией, разработано множество молекулярно-генетических методов [1,7,12,13]. Наиболее перспективной представляется технология биологических микрочипов — биочипов [5,6,27].

Таким образом, дефекты гемостаза являются серьезной медицинской проблемой, так как оказывают значительное влияние на качество жизни человека. Информация о повышенном риске тромбоза и его истинных причинах на генетическом уровне позволяет оптимизировать лечение, начать своевременную профилактику и патогенетически обоснованную терапию, что дает возможность избежать тяжелых тромботических осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Научные основы предиктивной медицины. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. — Новосибирск: Альта Виста, 2003. — С. 3-19.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 285 с.
3. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Проблемы гематологии и переливания крови. — 2002. — №1. — С. 6-7.
4. Бокарев И.Н., Бокарев М.И. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение // Клиническая медицина. — 2002. — №5. — С. 4-8.
5. Бочков Н.П. Клиническая генетика // Учебник: Клиническая генетика. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 480 с.
6. Вашихова Е.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э. и др. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии // Российский педиатрический журнал. — 2008. — №5. — С. 48-53.
7. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. — М.: НЬЮДИАМЕД, 2007. — 1275 с.
8. Галяутдинов Г.С., Корнилова Ю.Л. Антитромбин III: физиология и клиническое значение // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т.47, №6. — С. 31-34.
9. Гомелля М.В. Тромбофилии у детей // Здоровье человека. — 2008. — №1. — С. 312-324.
10. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — №1. — С. 74-80.
11. Подчерняева Н.С. Тромбоз в педиатрической практике // Врач. — 2006. — №9. — С. 20-23.
12. Романова А.Ф., Выговская Я.И., Логинский В.Е. и др. Клиническая гематология. — Киев: Медицина, 2006. — 454 с.
13. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Гематология/Онкология детского возраста. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА, 2004. — 792 с.
14. Солнцева О.А., Подчерняева Н.С., Рабиева Г.М. и др. Антифосфолипидные антитела и генетические мутации в системе гемостаза у детей с системной красной волчанкой и ювенильным дерматомиозитом // Российский педиатрический журнал. — 2006. — №5. — С. 23-29.
15. Чучин М.Ю. Церебральный синус-тромбоз в детском возрасте // Педиатрия. — 2005. — №2. — С. 63-70.
16. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D., et al. Ischemic Stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 2012-2014.
17. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia: an important risk factor for cardiovascular disease? Potentially, yes // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1. — P. 1878-1879.
18. Cattaneo M., Lombardi R., Lecchi A. Low plasma levels of vitamin B (6) are independently associated with heightened risk of deep-vein thrombosis // Circulation. — 2001. — Vol. 104, №20. — P. 2442-2446.
19. Duran R., Biner B., Demir M., et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke // Clin. Appl. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 1. — P. 83-88.
20. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // Genetics. — 2005. — Vol. 171. — P. 2113-2121.
21. Hanson N.Q., Aras O., Yang F., et al. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease // Clin. Chem. — 2001. — Vol. 47. — P. 661.
22. Ho G.Y., Eikelboom J.W., Hankey G.J., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 456-460.
23. Kosch A., Kuweriz — Broking E., Heller C., et al. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up // Blood. — 2004. — Vol. 104. — P. 1356-1360.
24. Kuhle S., Massicotte P., Chan A., et al. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 92. — P. 722-728.
25. Male C., Chait P., Andrew M., et al. Central venous line-related thrombosis in children: association with central line location and insertion technique // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 4273-4278.
26. Nooraudah A.R., Mohd Sham K., Zahari N., et al. Non-accidental fatal injury in small children — a clinic-pathological correlation // Med. J. Malaysia. — 2004. — Vol. 59. — P. 160-165.
27. Nowak-Gotti U., Duering C., Kempf-Bielack B., et al. Thromboembolic Diseases in neonates and children // Haemost. Thromb. — 2004. — Vol. 33. — P. 269-274.
28. Robertorye R.S., Rogers G.M. Update on selected inherited thrombotic disorders // Am. J. Hematol. — 2001. — Vol. 68. — P. 256-268.
29. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis // N. Eng. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1222-1231.
30. Slioter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C., et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives and the risk of ischemic stroke // Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 6. — P. 1213-1217.
31. Steinlin M., Pfister I., Paviovic J., et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors // Neuropaediatrics. — 2005. — Vol. 36. — P. 90-97.
32. Tormene D., Simioni P., Prandoni P., et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 2403-2405.
33. Watkins D., Ru M., Hwang H.Y., et al. Hyperhomocysteinemia due to methionine synthase deficiency, cblG: structure of the MTR gene, genotype diversity, and recognition of a common mutation P1173L // Am. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 71. — P. 143-153.
34. Whitemann T., Hassouna H. Hypercoagulable states // Hemat. Oncol. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 14. — P. 1431-1448.
35. Williams A.N. Childhood stroke: beyond re-inventing the wheel // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2000. — Vol. 4. — P. 103-107.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Иркутский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии ФПК и ППС —  
Гомелля Марина Владимировна — ассистент кафедры, кандидат медицинских наук,  
e-mail: marinagomellya@mail.ru.

Филиппов Евгений Семенович — зав. кафедрой, профессор