

УДК 616-005.2:616-007.17:616.145.11:575

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ПРИЗНАКАМИ ВЕНОЗНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

**Буйлова Е.В., Котовщикова Е.Ф., Сюльжина Е.Н., Акимцева Е.А.,
Дугенец Г.В., Чудимов В.Ф.**

*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздравообразования России, Барнаул, e-mail: RZRZRZ555@mail.ru*

У 153 больных (64,3%) ДСТ выявлена венозная дисфункция церебральных сосудов, подтвержденная дуплексным исследованием мозговых и позвоночных сосудов. Выявлены мутации генов системы свертывания крови (FV Leiden, FII, MTHFR, FVII, PAI-1): сочетанные – 61,4%, самостоятельные группы мутаций – 23,5%. Наряду с этим у 23 пациентов (19,6%) нарушения в гемостазе представлены в виде дефицита фактора Виллебранда, у 105 (89,7%) – снижения агрегационной функции тромбоцитов и нарушений конечного коагуляционного этапа свертывания крови. Результаты исследования указывают на одинаково частый риск тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с ДСТ.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, система гемостаза, венозные дисфункции, генетические дефекты, диагностика

OCCURRENCE OF GENETIC DEFECTS OF HEMOSTASIS SYSTEM AT PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AGAINST A CEREBRAL VENOUS DYSFUNCTION

**Buylova E.V., Kotovschikova E.F., Syulzhina E.N., Akimseva E.A.,
Dugenes G.V., Chudimov V.F.**

*GBOU VPO «Altay State Medical University» Minzdravotsrazvitya RF,
Barnaul, e-mail: RZRZRZ555@mail.ru*

Cerebral venous dysfunction confirmed with duplex research of brain and vertebral vessels is revealed at 153 patients (64,3%) CTD. Gene mutations of coagulation system (FV Leiden, FII, MTHFR, FVII, PAI-1): a combined – 61,4%, independent groups of mutations – 23,5% are revealed. Along with it hemostasis disorders are presented in the form of Will brand factor's insufficiency at 23 patients (19,6%), decrease of platelets aggregative function and disorder of final coagulatory phase of fibrillation at 105 (89,7%) patients. The research results point out the equal risk of thrombotic and hemorrhagic complications at patients with CTD.

Keywords: connective tissue dysplasia, hemostasis system, venous dysfunctions, genetic defects, diagnostic

Под термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) подразумевается генетически обусловленный системный процесс, характеризующийся поражением волокон и основного вещества соединительной ткани, что приводит к нарушению формы и функционирования различных органов и систем организма человека [8, 9].

Особое внимание среди проявлений ДСТ по частоте и значимости привлекает краниовертебральная область (КВО) и шейный отдел позвоночника, что создает предпосылки для развития дисциркуляций в сосудах вертебробазиллярного бассейна у детей и лиц молодого возраста [2, 5, 7]. По данным экспертов ВОЗ, распространенность вертебральных деформаций у детей составляет 5–9%, а у взрослого населения достигает 40–80%.

Среди клинических проявлений ДСТ одними из наиболее важных являются симптомы, обусловленные нарушениями в разных звеньях гемостаза. Так, наиболее изучены при ДСТ нарушения в системе ге-

мостаза в виде геморрагического синдрома, обусловленного нарушением структуры и функции сосудистой стенки, дисфункцией тромбоцитов, а также некоторыми коагуляционными сдвигами [3, 4, 10, 11].

Выявлены сочетания диспластических синдромов с рецидивирующими тромбозами кровеносных сосудов и ишемиями органов, связанные как с дефектами сосудистой стенки и снижением ее тромборезистентности, так и с гематогенными тромбофилиями, чаще – с резистентностью фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемией и гиперагрегационным синдромом [1, 6, 12]. Большая группа соединительнотканых аномалий была детально изучена в исследованиях под руководством члена-корреспондента РАМН Э.С. Баркагана (1980–1988 гг.).

Вместе с тем более углубленное обследование больных с ДСТ и тромбоэмболическим синдромом позволили выявить в отдельных случаях наряду с тромбоэмболическим анамнезом наличие кровоточивости [3].

Поэтому описание подобных сочетаний, учитывая возрастающий процент населения молодого возраста с наличием дисплазии КВО, потенциально входящего в группу риска по нарушениям мозгового кровообращения, поможет разобраться в сложных диагностических ситуациях и особенностях дифференцированной медикаментозной коррекции этих нарушений.

В настоящее время появилась возможность более детального исследования нарушений гемостаза на генетическом уровне по молекулярно-генетическому тестированию ДНК методом ПЦР.

Цель работы: изучить частоту встречаемости генетических дефектов в виде мутаций в генах системы свертывания крови у пациентов с ДСТ и признаками венозной дисфункции церебральных сосудов.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное исследование 238 больных с неврологической симптоматикой при ДСТ. В группу обследования вошли лица молодого возраста

от 7 до 30 лет. Средний возраст составил $18,6 \pm 1,0$. У 153 больных (64,3%) была выявлена венозная дисфункция церебральных сосудов. Нарушение флебогемодинамики в системе позвоночных вен подтверждалось дуплексным исследованием мозговых и позвоночных сосудов. Данный метод был использован как «экспресс-диагностика» исходного состояния флебогемодинамики.

Обследование пациентов проводилось по единой схеме, которая включала: классическое исследование системы гемостаза, уровня гомоцистеина и молекулярно-генетическое тестирование ДНК методом ПЦР.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования больных с ДСТ наряду с изменениями в системе гемостаза выявлены мутации, нарушающие функционирование факторов свертывания, физиологических антикоагулянтов и фибринолиза.

Из таблицы видно, что частота встречаемости генотипов, являющихся потенциальными факторами риска тромбозов, преобладала у больных с ДСТ и венозной дисфункцией церебральных сосудов.

Распределение полиморфизмов ДНК у обследованных групп пациентов

| Генетические дефекты | | Частота встречаемости генотипа среди больных ДСТ ($n = 238$) | |
|-----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Полиморфизм | Генотип | С венозной дисфункцией церебральных сосудов ($n = 153$) | Без венозной дисфункции церебральных сосудов ($n = 85$) |
| F II 20210 G/A | 20210 (G/A)* | 34 (22,2%) | 9 (10,6%) |
| | 20210 (A/A)* | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| | 20210 (G/G) | 119 (77,8%) | 76 (89,4%) |
| FV Leiden 1691 G/A | 1691 (G/A)* | 34 (22,2%) | 6 (7,0%) |
| | 1691 (A/A)* | 2 (1,3%) | 1 (1,2%) |
| | 1691 (G/G) | 117 (76,5%) | 8 (91,8%) |
| PAI-1 -675 4G/5G | -675 (4G/4G)* | 37 (24,2%) | 14 (16,5%) |
| | -675 (4G/5G) | 56 (36,6%) | 52 (61,2%) |
| | -675 (5G/5G) | 60 (39,2%) | 19 (22,3%) |
| MTHFR 677 C/T | 677 (T/T)* | 10 (6,5%) | 1 (1,2%) |
| | 677 (C/T) | 85 (55,5%) | 51 (60,0%) |
| | 677 (C/C) | 58 (38,0%) | 34 (40,0%) |
| F VII 10976 G/A | 10976 (G/A)** | 42 (27,5%) | 15 (17,6%) |
| | 10976 (G/G)** | 1 (0,6%) | 2 (2,4%) |
| | 10976 (A/A) | 110 (71,9%) | 68 (80,0%) |

Примечания:

* генотип, являющийся потенциальным фактором риска тромбозов;

** генотип, являющийся защитным фактором в развитии тромбозов.

Так, самостоятельные группы мутаций обнаружены у 36 больных (23,5%) с ДСТ и венозной дисфункцией церебральных сосудов и у 28 (32,9%) – с ДСТ без венозной дисфункции церебральных сосудов. Сочетание двух и более мутаций у больных с ДСТ и венозной дисфункцией церебральных сосудов составили 94 больных (61,4%), с ДСТ без венозной дисфункции церебральных сосудов – 52 (61,2%).

Наиболее частыми ассоциируемыми генетическими маркерами у больных с ДСТ

и венозной дисфункцией церебральных сосудов являлись MTHFR (Ala222Val) – 35,3%, F.V. Leiden (Arg506Gln) – 14,3%, реже PAI-1 (675 4G/5G) и FII (20210 G/A) – по 5,9% случаев. У всех больных с гомозиготной формой полиморфизма гена MTHFR (Ala222Val) отмечалось повышение уровня гомоцистеина в крови ($21,4 \pm 0,12$ мкмоль/л при норме менее 11,0 мкмоль/л).

Наряду с этим у 23 (19,6%) пациентов с ДСТ и венозной дисфункцией церебральных сосудов и у 12 (20,7%) – с ДСТ без

венозной дисфункции церебральных сосудов нарушения в гемостазе были представлены в виде дефицита фактора Виллебранда, у 105 (89,7%) и 49 (84,5%) пациентов соответственно – снижения агрегационной функции тромбоцитов, у 57 (48,7%) и 26 (44,8%) – нарушений конечного коагуляционного этапа свертывания крови (полимеризации фибрин-мономера).

Результаты исследования указывают на одинаково частый риск тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с ДСТ.

Выводы

В патогенезе клинического течения венозной дисфункции церебральных сосудов у пациентов с ДСТ играют роль нарушения в разных звеньях гемостаза, сочетающиеся с генетическими полиморфизмами. Эти данные обосновывают необходимость учета генетической предрасположенности к спонтанной и/или при медицинских вмешательствах кровоточивости, и/или тромбозам. Требуется постоянное наблюдение, а также коррекция нарушений системы гемостаза при комплексном лечении пациентов с данной патологией.

Список литературы

1. Бакулина Е.Г. Особенности костного и гомоцистеинового метаболизма при соединительнотканной дисплазии костной ткани: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Россия, 2006.
2. Ветрилэ С.Т., Колесов С.В. Дисплазия краниовертебральной области // Краниовертебральная патология. – М.: Медицина, 2007. – С. 73–311.
3. Гладких Н.Н., Ягода А.В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 3. – С. 42–47.
4. Дубов С.К. Система гемостаза у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Владивосток, 2004.
5. Долгих Г.Б. Церебральные артериальные и венозные дистонии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 2009.
6. Зорилова И.В. Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10. – № 2. – С. 14–17.
7. Куприянова О.Н., Михеев А.П., Штамм А.М., Пузин М.Н. / Патология краниовертебрального перехода у больных с лицевыми болями и дисплазией соединительной ткани // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 25–26.
8. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. – Омск, 2007. – С. 10.
9. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума, Омск, 1 ноября 2002 г. – Омск: ОГМА, 2002. – 167с.

10. Стуров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А.Р. Геморрагические дисфибриногемии и другие нарушения эффективности конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом системной мезенхимальной дисплазии // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 11–16.

11. Стуров В. Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – Новосибирск, 2008.

12. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. и др. / Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т. 48. – № 6. – С. – 13-14.

References

1. Bakulina E.G. Osobennosti kostnogo i gomocisteinového metabolizma pri soedinitel'notkannoj displazii kostnoj tkani: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rossiya, 2006.
2. Vetrile' S.T., Kolesov S.V. Displaziya kraniovertebral'noj oblasti // Kraniovertebral'naya patologiya. M.: «Medicina», 2007. pp. 73–311.
3. Gladkix N.N., Yagoda A.V. Kliniko-patogeneticheskie aspekty izmenenij v sisteme gemostaza pri vrozhdennoj displazii soedinitel'noj tkani // Gematologiya i transfuziologiya. 2007. no. 3. pp. 42–47.
4. Dubov S.K. Sistemagemostaza u pacientov s sindromom soedinitel'notkannoj displazii: Avtoref. ... kand. med. nauk. Vladivostok, 2004.
5. Dolgix G.B. Cerebral'nye arterial'nye i venoznye distonii u detej: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kazan', 2009.
6. Zorilova I.V. Nasledstvenno obuslovlennaya giperhomocisteinemiya v patogeneze ishemicheskogo insul'ta u licmolodogo vozrasta // Nevrologicheskij zhurnal. 2005. T. 10. no. 2. pp. 14–17.
7. Kupriyanova O.N., Mixeev A.P., Shtamm A.M., Puzin M.N. Patologiya kraniovertebral'nogo perexoda u bol'nyx s licevymibolyami i displaziej soedinitel'nojtkani // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2007. no. 1. pp. 25–26.
8. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Displaziya soedinitel'nojtkani: terminologiya, diagnostika, taktikavedeniya pacientov. Omsk, 2007. pp. 10.
9. Nechaeva G.I. Displaziya soedinitel'nojtkani: Materialy simpoziuma, Omsk, 1 noyabrya 2002 g. Omsk: OGMA, 2002. 167p.
10. Sturov V.G., Chuprova A.V., Antonov A.R. Gemorragicheskie disfibrinogenemii i drugie narusheniya e'ffektivnosti konechnogo e'tapa svertyvaniya krovi u detej s sindromom sistemojmezenximal'nojdisplazii // Pediatriya. 2005. no. 3. pp. 11–16.
11. Sturov V.G. Narusheniya konechnogo e'tapa svertyvaniya krovi u detej i podrostkov s sindromom sistemoj mezenximal'noj displazii: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk, 2008.
12. Suxanova G.A., Barkagan Z.S., Kotovshhikova E.F. i dr. Tromboticheskie mezenximal'nye displazii i ix svyaz' sdrugimitrom bofiliyami // Gematologiya i transfuziologiya. 2003. T. 48. no. 6. pp. 13–14.

Рецензенты:

Буевич Е.И., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул;

Белых В.И., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО АГМУ Минздравсоцразвития России, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 30.11.2013.