

Дайджест

3 метою допомогти здоровим жінкам уникнути непотрібних операцій на грудних залозах у Великій Британії заплановане нове дослідження

Учені з лікарні Університету Бірмінгема розпочинають скринінгове дослідження грудної залози (ГЗ), спрямоване на впорядкування підходів у лікуванні протокової карциноми in situ ГЗ (ductal carcinoma in situ – DCIS).

На сьогодні в онкологічній практиці виконуються багато непотрібних операцій, у тому числі мастектомії, на підставі ознак DCIS. DCIS вказує на наявність аномальних клітин у протоках ГЗ. Ці аномальні клітини іноді називають неопластичними або передраковими, однак, як з'ясувалося, вони належать до проток ГЗ і не становлять загрози для здоров'я.

З часом деякі DCIS дійсно можуть перерости в інвазивний рак ГЗ, але це не є неминучим процесом. Практика свідчить, що в багатьох випадках DCIS ніколи не трансформуються в інвазивні пухлини і тому не вимагають ніякого лікування. Жінок з DCIS часто розглядали як хворих на рак, але нове дослідження, відоме як LORIS, визначатиме тих пацієнток, які насправді потребують лікування.

Дослідження LORIS допоможе клініцистам встановити, яким жінкам з низьким ризиком DCIS вдасться уникнути хірургічного втручання. Це дослідження не стосується пацієнток з високим ступенем DCIS, які можуть мати більш високий ризик розвитку раку ГЗ у майбутньому.

Онколог з Університету Бірмінгема доктор Daniel Rea, учасник дослідження зазначив: «Мова йде про «проскринінг скринінгу» ГЗ, який є ефективним способом зниження смертності від раку ГЗ та важливим компонентом його лікування. Цей процес є кроком на шляху зміцнення чистих вигод від існуючої програми скринінгу».

Усім жінкам, що братимуть участь у дослідженні, будуть проводитися діагностичні процедури, що допоможе лікарям отримати більше інформації про DCIS та надасть можливість у майбутньому виконувати оперативні втручання лише в разі необхідності. Дослідження покаже, наскільки безпечною є вичікувальна тактика ведення пацієнток з низьким ризиком DCIS.

Дослідження LORIS фінансується Національним інститутом за Програмою оцінки технологій охорони здоров'я (NHS HTA). Воно включатиме майже 1 тис. жінок з DCIS низького ризику із лікарень усіх частин Великої Британії.

<http://www.medicalnewstoday.com/releases/269906.php>

Звільнення від менструального болю за допомогою препарату, який використовують для лікування еректильної дисфункції

У багатьох жінок менструальні кровотечі супроводжуються характерним болем, нудотою, блюванням, діареєю і запамороченням. За словами дослідників Пенсильванського державного коледжу лікарських засобів, препарат, який застосовують для лікування еректильної дисфункції у чоловіків, може забезпечити деяке полегшення при первинній дисменореї. Про це йдеться у статті, опублікованій у виданні Human Reproduction. Дослідники на чолі з доктором Richard Legro вивчали ефекти силденафілу цитрату (СЦ) у жінок з первинною дисменореєю.

Ефективність препаратів, які використовують для лікування еректильної дисфункції, у зменшенні тазового болю при внутрішньому прийомі давно відзначалася дослідниками. Водночас пероральне застосування препаратів часто призводить до виникнення головного болю, що зумовлює неможливість постійного прийому СЦ. Тому автори цього дослідження оцінювали результати вагінального використання препарату.

У дослідженні взяли участь 25 жінок віком від 18 до 35 років, які отримували СЦ або плацебо. Зменшення болювого синдрому оцінювали протягом 4-годинного періоду після прийому препарату.

У ході дослідження було зафіксовано зниження індексу пульсації маткових артерій у групі СЦ на відміну від групи плацебо.

Поряд зі зниженням індексу пульсації пацієнтки основної групи повідомляли про полегшення менструального болю за відсутності побічних ефектів, хоча дослідники очікували, що препарат втамує біль, посиливши при цьому кровообіг.

Наразі залишається незрозумілим, чому СЦ зменшує відчуття болю.

Дослідження фінансувалося Національним інститутом охорони здоров'я, але автори зазначають невідповідність розміру вибірки у зв'язку з браком фінансування.

<http://www.medicalnewstoday.com/articles/269903.php>

Н.Г. Горovenko, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., завідувача кафедрою медичною і лабораторною генетики НМАПО ім. П.Л. Шупика, **З.И. Россоха**, к.м.н., директор ГУ «Референс-центр по молекулярній діагностиці МЗ України»
С.П. Кирьяченко, завідувача молекулярно-генетическою лабораторією ГУ «Референс-центр по молекулярній діагностиці МЗ України»

Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике

(обзор клинических протоколов и рекомендаций)

Термин «тромбофилия» традиционно используется для описания изменений системы гемостаза, при которых повышается склонность к гиперкоагуляции и тромбообразованию в венозных или артериальных сосудах из-за отклонений в составе крови, изменений сосудистой стенки и нарушенной кровотока. Выделяют генетические и приобретенные дефекты системы гемостаза [12]. Впервые нарушения гемостаза, способствующие гиперкоагуляции, были описаны Рудольфом Вирховым и на сегодняшний день известны как «триада Вирхова». Данные об изменениях системы гемостаза, способствующих гиперкоагуляции, постоянно расширяются, но в то же время они теоретически являются дополнением учения, заложенного Р. Вирховым [16].

В 1997 г. был создан меморандум ВОЗ, в котором четко были указаны генетические дефекты, способствующие развитию наследственной тромбофилии и повышенной склонности к тромбообразованию [10]. В отличие от другой наследственной патологии, генетические дефекты в системе гемостаза не всегда приводят к клинической манифестации заболевания — возникновению тромбозов различной локализации. Носители мутаций и неблагоприятных полиморфных вариантов генов находятся в группе высокого риска тромбофилитических событий, однако для их возникновения необходимо воздействие дополнительных триггерных факторов. Многочисленными национальными исследованиями доказано, что к ним относятся: длительные путешествия в бездвиженном состоянии, курение, несбалансированное питание с одномоментным приемом большого количества жирной пищи, чрезмерные физические нагрузки [1, 6, 7]. Помимо особенностей образа жизни, дополнительными факторами риска являются медицинские вмешательства — операции, катетеризация крупных

сосудов, прием гормональных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, лечение цитостатическими препаратами [19]. Беременность и роды у женщин с наследственной тромбофилией повышают риск тромбофилитических событий, которые приводят к репродуктивным потерям, антенатальной гибели и патологии плода, а также представляют непосредственную угрозу жизни женщины вследствие развития острых тромбозов во II и III триместрах беременности и сразу после родов [1, 17].

Прогрессирующие или остро возникшие нарушения гемостаза у беременных и рожениц вследствие физиологической перестройки организма при наличии наследственной предрасположенности являются частой и главной причиной тромбоэмболических осложнений у женщин, приводящих к случаям материнской смертности.

Дефицит протеинов С и S, антитромбина, лейденская мутация (мутация в гене фактора V), мутация в гене протромбина приводят к наследственным дефектам системы гемостаза. Существующие



Н.Г. Горovenko

наряду с ними приобретенные дефекты системы гемостаза формируются при онкологической патологии, пороках сердца, ожирении, диабете, трансплантации органов, антифосфолипидном синдроме и значительно повышают риск развития тромбозов для пациентов, у которых имеются генетические дефекты системы гемостаза.

Методы подтверждающей диагностики, которые приводятся в клинических протоколах (табл. 2), позволяют после постановки диагноза назначить необходимое лечение с учетом ведущих клинических симптомов.

При диагностике наследственной тромбофилии проводят диагностические тесты методом иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления дефекта или дефицита антикоагулянтов, используют различные молекулярно-генетические методы для определения мутаций и генетического полиморфизма, проводят коагулограмму и жидкостную хроматографию.

Методология лабораторной диагностики базируется на анализе клинических симптомов, анамнеза и учитывает невозможность выявления тромбофилии одним методом, взаимозаменяемость методов и различную информативность каждого из них [1].

Из таблиц 3 и 4 наглядно видно, что необходимо учитывать не только специальные тесты [20], но и проводить традиционную стандартную клинико-лабораторную диагностику с учетом ведущих клинических проявлений, возможной локализации тромба и возраста пациентки, а при отсутствии острого тромбоза необходимым является проведение всего перечня исследований, приведенных в таблице 2.

Проведение полноценного клинико-лабораторного обследования позволяет избежать диагностических ошибок.

При назначении диагностических тестов [11, 13] необходимо четко учитывать состояние пациентов и проводимые лечебные мероприятия (табл. 5).

Продолжение на стр. 42.

Таблица 1. Состояния, ассоциированные с наследственной тромбофилией (клинические группы)

Группа 1 Состояния, ведущие к дефекту или дефициту антикоагулянтов-протеинов	Дефицит антитромбина	
		Дефицит протеина С
Группа 2 Состояния, которые являются следствием генетических мутаций и способствуют наследственной склонности к повышению риска тромбозов	Активация резистентности протеина С	
	Фактор V (лейденская мутация)	
	Полиморфизм гена протромбина	
Группа 3 Другие состояния	Высокие уровни факторов VIII, IX и XI	
	Гипергомоцистеинемия	
	Полиморфизм гена MTHFR	

Таблица 2. Диагностические тесты для определения клинической группы

Группа 1 Состояния, ведущие к дефекту или дефициту антикоагулянтов-протеинов	Дефицит антитромбина	
	Дефицит протеина С	ИФА
	Дефицит протеина S	ИФА
Группа 2 Состояния, которые являются следствием генетических мутаций и способствуют наследственной склонности к повышению риска тромбозов	Активация резистентности протеина С	Коагулограмма
	Фактор V (лейденская мутация)	Тест ДНК
	Полиморфизм гена протромбина	Тест ДНК
	Высокие уровни факторов VIII, IX и XI	Коагулограмма
Группа 3 Другие состояния	Гипергомоцистеинемия	Жидкостная хроматография
	Полиморфизм гена MTHFR	Тест ДНК

Н.Г. Горovenko, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., завідувача кафедрою медичинської та лабораторної генетики НМАПО ім. П.Л. Шупика, **З.И. Россоха**, к.м.н., директор ГУ «Референс-центр по молекулярній діагностиці МЗ України»
С.П. Кирьяченко, завідувача молекулярно-генетическою лабораторією ГУ «Референс-центр по молекулярній діагностиці МЗ України»

Роль генетического тестирования в диагностике и лечении наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике

Продолжение. Начало на стр. 41.

Необходимо решить вопрос: можно ли провести данный тест во время беременности, в случае острого тромбоза или во время приема антикоагулянтов? Дефицит протеина С и S, антитромбина

не определяют в случае острого тромбоза любой локализации, приема антикоагулянтов. При этом для генетических диагностических тестов имеется хорошее отличие, которое заключается в том, что их можно использовать независимо от клинической ситуации и проводимой терапии [11].

S. Betti et al. приводят в своей работе результаты молекулярно-генетических исследований 197 полиморфных вариантов 11 генов у 19 пациентов с помощью 8MP8 МюноАггау. Значимыми в их работе для развития наследственной тромбофилии, помимо представленных в протоколах генов, были следующие: ИИ, 8ЕЯРШ С1 (РА1-1), РЯ081, РЯОСЯ, ГТСВЗ, ГГСА2, БХН, FGB [4]. В данном направлении в настоящее время интенсивно выполняются клинические работы, в которых показано, что генетический полиморфизм не менее чем десяти генов можно использовать в практической медицине для предотвращения появления клинических проявлений наследственной тромбофилии — профилактики невынашивания беременности и ее осложненного течения [22].

Создание локального протокола диагностики в лечебном учреждении призвано облегчить проведение лабораторного обследования и может представлять интерес для врачей различных специальностей. В локальном протоколе, как правило, представлены четкие сведения о референсных значениях лабораторных тестов и интерпретации полученных результатов и определены группы риска, для которых необходимо проводить эти исследования [4, 6, 8, 9, 21].

Пациентки, относящиеся к группе риска наследственных тромбофилий:

- беременные с ТГВ;
- лица с отягощенным акушерским анамнезом (антенатальная гибель и задержка развития плода, привычное невынашивание беременности, отслойка плаценты, преждевременные роды, преэклампсия, антифосфолипидный синдром);
- беременные с отягощенным семейным анамнезом (ТГВ, инфаркты, инсульты, репродуктивные потери, внезапная смерть);
- женщины, принимающие перорально контрацептивы или другие гормональные препараты;
- бесплодные пары и женщины с бесплодием, перед проведением процедуры экстракорпорального оплодотворения;
- пациентки с ТГВ, необычной локализацией ТГВ, ишемическим инсультом, инфарктом (особенно в молодом возрасте);
- курящие женщины;
- родственники носителей мутаций в генах И1, БХ МТЯЯ, FGB, МТИБЯ;
- женщины, планирующие беременность и естественные роды, кесарево сечение;
- пациентки перед хирургическим вмешательством, катетеризацией центральных вен (особенно в онкологической практике);
- здоровые индивидуумы перед длительной обездвиженностью (авиаперелетами, автобусными и автомобильными турами) и ведущие обездвиженный образ жизни.

Необходимость лабораторной диагностики наследственных тромбофилий у беременных, точное определение клинической группы обусловлены тем, что в зависимости от клинической группы имеются различия в лечебных и профилактических мероприятиях. У пациенток клинической группы 1 применяют аспирин, группы 2 — низкомолекулярные гепарины, группы 3 — фолиевую кислоту, витамины группы В.

Следует отметить, что в клинической практике часто встречаются смешанные тромбофилии, при которых препараты данных групп необходимо комбинировать. В первую очередь для профилактики тромботических осложнений проводят коррекцию образа жизни (ликвидация длительной обездвиженности, лечебная физическая культура, плавание, рациональное питание, исключение приема острой и жирной пищи) и немедикаментозное лечение (фитотерапия). Для медикаментозного лечения тромбофилий при беременности используют лекарственные средства, укрепляющие сосудистую стенку, улучшающие реологические свойства крови и микроциркуляцию.

Комплексная оценка клинической картины заболевания, определение клинической группы обеспечат оптимальное лечение и профилактику неблагоприятных осложнений во время беременности. Приведенные в данном обзоре данные указывают на необходимость комплексной и всесторонней оценки состояния пациенток с учетом всех перечисленных лабораторных тестов.

Литература

1. Baglin T. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia / T. Baglin, E. Gray, M. Greaves // British Journal of Haematology. — 2010. — Vol. 149. — P. 209-220.
2. Bare S.N. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility / S.N. Bare, R. Poka, I. Balogh [et al.] // Aust NZJ Obstet Gynaecol. — 2000. — Vol. 40, № 2. — P. 186-190.
3. Barini R. Infertility and Inherited Thrombophilia / R. Barini, AG. Soligo // Электронный ресурс: <http://www.intechopen.com>.
4. Betti S. Health technology assessment of genetic testing for susceptibility to venous thromboembolism in Italy / S. Betti, A. Boccia, S. Boccia // JPH. — 2012. — Vol. 9. — № 2, Suppl.1. — S66.
5. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications / B. Brenner, E.F. Grabowski, M. Hellgren // Thromb Haemost. — 2004. — Vol. 92, № 4. — P. 678-681.
6. Bruce A. Thrombophilia screening: whom to test? / A. Bruce, M.P. Massicotte // Blood. — 2012. — Vol. 120, № 7. — P. 1353-1355.
7. Cochran-Black D.L. Recurrent Pregnancy Loss and Infertility in an Apparently Healthy 23-Year-Old Woman / D.L. Cochran-Black // Lab — medicine. — 2010. — Vol. 41, № 3. — P. 133-134.
8. Clotting and bleeding conditions / Genetics in Family Medicine: The Australian Handbook for General Practitioners. — 2007 // Электронный ресурс: <http://www.australasiangeneticalliance.org.au>.
9. Genetic testing for Inherited Thrombophilia // Электронный ресурс: <http://www.genetics.kaiser.org>.
10. Inherited thrombophilia: Memorandum from a joint WHO / International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting // Bulletin of the World Health Organization. 1997. — Vol. 75, № 3. — P. 177-189.
11. Jackson B.R. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory / B.R. Jackson, K. Holmes, A. Phansalkar [et al.] // BMC Clinical Pathology. — 2008. — Vol. 8. — P. 3-10.
12. Koenderman J.S. Inherited Thrombophilia: Past, Present, and Future / J.S. Koenderman, P.H. Reitsma // The Netherlands Research. — 2011 // Электронный ресурс: <http://www.intechopen.com>.
13. Khan S. Hereditary thrombophilia / S. Khan, D.G. Dickerman // Thrombosis Journal. — 2006. — Vol. 4, № 15. — P. 1-17.
14. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications / J.L. Kujovich // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 191, № 2. — P. 412-424.
15. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy / M.J. Kupferminc // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2003. — Vol. 1. — P. 1-23.
16. Larciprete G. Thrombophilias and Pregnancy Complications: A Case-Control Study / G. Larciprete, P.A. Angelucci, D. Cellerio // International journal of Biomedical science. — 2007. — Vol. 3, № 3. — P. 168-175.
17. Lockwood C. Inherited thrombophilias in pregnancy / C. Lockwood, G. Wendel // Obstet Gynecol. — 2011. — Vol. 118, № 3. — P. 730-740.
18. Rodger M.A., Paidas M, McLintock C. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited / M.A. Rodger, M. Paidas, C. McLintock // Obstet Gynecol. — 2008. — Vol. 112, № 2. — P. 320-324.
19. Rosendaal F.R. Genetics of venous thrombosis / F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2009. — Vol. 7, Suppl.1. — P. 301-304.
20. Soo L. Laboratory testing for thrombophilia in arterial thrombosis / L. Soo, P. Davidson // QML Pathology Medical. — 2007 // Электронный ресурс: <http://www.qml.com.au>.
21. The role of Thrombophilia testing in general practice / March 2011 // Best tests. — P. 1-7.
22. Зайнуллина М.С. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? / М.С. Зайнуллина, Е.А. Корнюшина, Д.Р. Бикмуллина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010 — Т. LIX, вып. 1. — С.18-30.

Медицинские аспекты здоровья женщины, № 6 (70), 2013 г.

Первый этап обследования		Второй этап обследования	
Возраст < 50 лет	Возраст > 50 лет	Возраст < 50 лет	Возраст > 50 лет
Общий анализ крови + печеночные пробы	Общий анализ крови + печеночные пробы	Факторы VIII, IX, XI	Протеин S/C
Анализ резистентности активированного протеина С	Волчаночный антикоагулянт	Ингибитор активатора плазминогена 1 (РА1-1)	Антитромбин III
Фактор V Лейдена	Антитела к кардиолипину	Фибринолиз	Плазминоген
Мутация G20210A гена протромбина	Гомоцистеин	Плазминоген	Синдром Маркиафавы – Микели
Протеин S/C	Скрининг опухолей	Фибриноген	
Антитромбин III	Анализ резистентности активированного	Синдром Маркиафавы – Микели	
Волчаночный антикоагулянт	Фактор V Лейдена	Кофактор гепарина II	
Антитела к кардиолипину	Мутация G20210A гена протромбина		
Гомоцистеин			

Первый этап обследования		Второй этап обследования	
Возраст < 50 лет	Возраст > 50 лет	Возраст < 50 лет	Возраст > 50 лет
Общий анализ крови + печеночные пробы	Общий анализ крови + печеночные пробы	Фибринолиз	Протеин S/C
Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗИ сосудов)	Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗИ сосудов)	Плазминоген	Антитромбин III
Липопротеины высокой/низкой плотности	Липопротеины высокой/низкой плотности	Фибриноген	Плазминоген
Липопротеин (а)	Липопротеин (а)		Анализ резистентности активированного протеина С
Гомоцистеин	Гомоцистеин		Фактор V Лейдена
Волчаночный антикоагулянт	Волчаночный антикоагулянт		Мутация G20210A гена протромбина
Антитела к кардиолипину	Антитела к кардиолипину		
Анализ резистентности активированного протеина С			
Фактор V Лейдена			
Мутация G20210A гена протромбина			
Протеин S/C			
Антитромбин III			

Тромбофилия	Метод тестирования	Используется ли во время беременности?	Используется ли во время острого тромбоза?	Используется ли при приеме антикоагулянтов?
Мутация FV лейденская (состояние, ассоциированное с ней)	Тест ДНК	Да	Да	Да
	Анализ резистентности активированного протеина С	Да	Да	Нет
Мутация гена протромбина G20210A	Тест ДНК	Да	Да	Да
Дефицит протеина С	Активность протеина С < 60%	Да	Нет	Нет
Дефицит протеина S	Функциональный анализ < 55%	Нет	Нет	Нет
Дефицит антитромбина	Активность антитромбина < 60%	Да	Нет	Нет