

ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© Н.В. ПИЗОВА, М.В. СТЕПАНОВА, 2012

УДК 616.831-005-02:616.151.5-055.5/7

ТРОМБОФИЛИИ, СВЯЗАННЫЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АКТИВИРОВАННОМУ ПРОТЕИНУ С: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И ИНСУЛЬТ

Н.В. Пизова, М.В. Степанова

Кафедра нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Ярославской государственной медицинской академии

Одной из актуальных проблем клинической медицины, имеющих отношение к патологии нервной системе, являются артериальные и венозные тромбозы и в первую очередь острые нарушения мозгового кровообращения. Клинический и патоморфологический анализ показал гетерогенность ишемических инсультов. Нередко причины развития острых нарушений мозгового кровообращения носят мультифакториальный характер, а в части случаев определить этиологическую принадлежность не представляется возможным. В статье основное внимание уделено нарушениям в системе свертывания крови, обусловленным резистентностью к активированному протеину С. Представлены клинические особенности этих генетически детерминированных заболеваний, показана частота встречаемости данных состояний как в общей популяции, так и у лиц с артериальными и венозными тромбозами. Представлены диагностические методики.

Ключевые слова: тромбофилия, инсульт, генетические полиморфизмы

One of the topical problems of clinical neurology is arterial and venous thrombosis and chiefly acute stroke. The clinical and pathomorphological analysis revealed the heterogeneity of ischemic strokes. Frequently acute strokes have multifactor genesis, and sometimes it is impossible to definite the etiologic cause of a stroke. The basic attention in the article is paid to the impairments in the coagulation system due to resistance to activated protein C as the cause of thrombosis. The article presents the clinical symptoms of these genetically determined diseases, their incidence both in the general population and in patients with arterial and venous thrombosis and diagnostic tests.

Key words: thrombophilia, stroke, genetic polymorphism

Наследственные дефекты свертываемости крови известны давно. Они являются причиной не только кровотечений, но и различных нарушений тромбообразования, осложняющихся развитием тромбозов и тромбозэмболий. Генетически обусловленные нарушения системы гемостаза занимают все большее внимания в клинических исследованиях сосудистых заболеваний. Так, А. Munts и соавт. [75] показали, что идиопатические нарушения коагуляции встречаются примерно у четверти молодых пациентов, перенесших инсульт. Генетические полиморфизмы представляют собой латентные и пожизненные факторы риска и не могут быть модифицируемыми. Изучение полиморфизма генов, отвечающих за гемостаз, является одной из актуальных задач ангионеврологии. Исследование структурных полиморфизмов генов, которые несут ответственность за систему гемостаза, установление связи между носительством определенных аллелей полиморфных участков генов и риском развития инсульта, по-

зволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском развития инсульта.

Для описания разнородной группы нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются существенным повышением рисков артериального или венозного тромбозов используют термин «тромбофилия» [44, 77, 96]. Наследственные тромбофилии впервые были описаны F. Jordan и A. Nandorff [50], а термин «тромбофилии» предложен O. Egeberg [35, 36]. На XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим, 1995) и на XIII собрании европейского и африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул, 1996) термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» были объединены в единое понятие «тромбофилия», под которым в настоящее время подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [7, 10]. Выделяют врожденные, приобретенные и комбинированные тромбофилии.

Наследственные (врожденные) тромбофилии — это обобщающее понятие, которое объединяет целый ряд нарушений в системе гемостаза, обусловленных генетически. В 2000 г. P. Manucci [65] определил на-

*Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
Russia, 150000, Yaroslavl, Revolutcionnaya str., 5
Сведения об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна — д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики Ярославской государственной медицинской академии, e-mail: pizova@yandex.ru

следственную тромбофилию как генетически детерминированную тенденцию к венозному тромбообразованию, реализация которой, как правило, осуществляется уже в молодом возрасте, при этом тромботические осложнения возникают без очевидной причины и имеют склонность к рецидивированию [40]. Генетический фактор в развитии тромбофилий приводит к недостатку или дефекту тех или иных факторов свертывания крови [11, 12, 82]. Изолированные или комбинированные генетические дефекты при врожденных тромбофилиях проявляются первичным дефицитом естественных антикоагулянтов; снижением активности фибринолиза; наличием в гемодинамике аномальных факторов гемокоагуляции, нечувствительных к естественным антикоагулянтам или фибринолитикам; высоким уровнем протромботических факторов; врожденной гиперфункцией тромбоцитов. К тромбофилиям, связанным с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови, относятся [2, 3]:

- 1) аномалия фактора V (мутация Лейдена) — резистентность к активированному протеину C (АПС-Р);
- 2) симптоматические формы АПС-Р (антифосфолипидный синдром и др.);
- 3) мутация протромбина G 202110A;
- 4) дефицит фактора XII (прекалликреин);
- 5) дисфибриногемии.

Нарушение в системе свертывания крови, обусловленное АПС-Р, было описано в 1993 г. шведскими и голландскими исследователями [29, 54, 100]. АПС-Р связана с мутацией гена фактора V [19]. Фактор V (проакцелерин, Ас-глобулин) является предшественником активного фактора акцелерина. Это гликопротеин молекулярной массой 330 000 Д. Синтезируется в печени и мегакариocyтах. Содержание в крови — 0,007—0,01 г/л или 70—100% активности. Циркулирующий неактивный фактор V потенциально может проявлять прокоагулянтную или антикоагулянтную активность в зависимости от модификации про- или антикоагулянтными энзимами. Под воздействием тромбина образуется активный фактор V (FVa), обладающий прокоагулянтной активностью [8, 78].

Поскольку АПС является одним из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активированные факторы свертывания V и VIII, то устойчивость факторов свертывания V и VIII к разрушающему действию АПС является одной из важных причин тромбофилии. Такое состояние называется АПС-Р и характеризуется повышенной склонностью к тромбозам [70]. Данная мутация, называемая также лейденской мутацией фактора V (Лейденская группа исследования тромбофилии впервые расшифровала генную природу нарушений свертывания крови, возникающих при данной мутации в 1993 г.), приводит к тому, что активированная форма фактора V (Va) становится относительно устойчивой к расщепляющему действию АПС. В настоящее время этот дефект считают в настоящее время одним из распространенных наследственных факторов, предрас-

полагающих к развитию тромбоза [70]. Ген фактора свертывания V находится на 1-й хромосоме — 1q23, и по протяженности составляет 80 килобаз и состоит из 25 экзонов [27]. Вследствие мутации Лейдена позиции гена 1691, кодирующего синтез фактора V, происходит замена аденина на гуанин, следствием чего является структурное изменение самого фактора V свертывающей системы крови: в 506-м положении происходит замена аргинина на глутамин (Arg506Glu) [83]. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу [29, 100]. При наличии этой замены фактор V не расщепляется естественным физиологическим антикоагулянтом протеином C в 506-м положении, как это происходит в норме, и становится устойчивым к его действию [70].

В настоящее время в гене фактора свертывания крови V обнаружен еще ряд функционально значимых мутаций, в том числе расположенных в области участков расщепления, — однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Arg306Thr; однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм Arg306Gly в 306-м положении полипептидной цепи; мутация HR2 [26, 72, 106]. Однако в связи с тем, что расщепление молекулы фактора V в 506-й позиции происходит почти в 10 раз быстрее, чем в других локусах, а также принимая во внимание частоту распространения в популяции в целом мутации Лейдена (5,7%), именно мутация Лейдена имеет среди них наибольшее клиническое значение [19, 30, 99, 103, 108].

В настоящее время отмечена неодинаковая распространенность мутации Лейдена в различных этнических группах [23, 39, 62, 72]. Она заметно ниже среди жителей Азии и Африки, что, вероятно, обусловливает относительно низкий риск тромбозов в этих популяциях [20, 74], а среди практически здоровых лиц в Европе и США ее распространенность колеблется от 3 до 7%, но иногда может достигать 15% [54, 72, 89, 90]. В самом крупном на сегодняшний день одномоментном популяционном исследовании по выявлению этой мутации [90] общая частота носительства в когорте из 4047 мужчин и женщин, живущих в США, составила 3,71% при 95% доверительном интервале (ДИ) от 3,14 до 4,33%, а частота аллелей — 1,89% при ДИ от 1,61 до 2,21%. Наиболее часто мутацию фактора V Лейдена наблюдали у европеоидов (5,27%), реже у латиноамериканцев (2,21%), у американских индейцев (1,25%) и у американцев азиатского происхождения (0,45%) [90].

В исследовании ливанских ученых частота фактора V Лейдена в общей популяции составляет 7,4 и

Таблица 1

Частота генотипов у здоровых русских индивидов

Ген, мутация	Генотип	Частота генотипов, %		
		1-я группа, (n = 255)	2-я группа (n = 321)	3-я группа (n = 150)
F5	G/A	2,4	2,8	0,7
G1691A	G/G	97,6	97,2	99,3

Частота генотипов и аллелей у 576 здоровых русских индивидов в сравнении с частотой в других популяциях

Ген, мутация	Русские (n = 576)			Французы (n = 858)	Китайцы (n = 207)
	генотип	частота генотипов	аллели	частота аллелей (p по сравнению с русской популяцией)	
Фактор V Лейдена,	A/A	0,000	A	0,013	0,027
	G/A	0,026	G	0,987	(0,0175)
G1691A	G/G	0,974			0,973
					1,000

39,7% у пациентов с венозными тромбозами. Сходная частота мутации отмечена в Иордании (7%). В других исследованиях показана высокая частота у израильских арабов (13,6%) и низкая у израильских евреев. Общая популяционная частота мутации фактора V Лейдена в Турции составляет 3,5%, в южной Италии — 2,4%, в Испании — 1—1,7%, а у пациентов с венозными тромбозами в этих странах — 23, 12,1 и 26,5% соответственно. Общая популяционная частота данной мутации в Тунисе 5,4%, в Алжире 1,4%, в Марокко 0%.

В русской популяции, по данным Е.А. Калашниковой, частота гетерозиготной формы мутации фактора V Лейдена составила 2,6% (у 15 носителей из 576 здоровых русских индивидов) (табл. 1). Ни одного здорового носителя гомозиготных форм данной мутаций не обнаружено [5].

1-я группа: 64 мужчин, 161 женщина, средний возраст $36,8 \pm 0,7$ года, Медико-генетический научный центр РАМН и Институт биоорганической химии РАН; 2-я группа: мужчин 199, женщин 122, средний возраст $42,5 \pm 0,2$ года, Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН; 3-я группа: 65 мужчин, 85 женщин, средний возраст $38,2 \pm 1,15$ года, Научный центр неврологии РАМН.

По частоте исследованных мутаций русская популяция занимает промежуточное положение между азиатскими и большинством европейских популяций [79, 88, 91] (табл. 2).

Связь между мутацией фактора V Лейдена и тромбоземболиями впервые выявлена в семьях с высокой частотой рецидивирующих тромбозов [29, 100]. Этот наследственный дефект у лиц с частыми тромбозами встречается в 52% случаев, у пациентов с первичным тромбозом варьирует от 10 до 64% (в среднем 22%) [21, 28, 29, 32, 37, 42, 43, 60, 100]. В других выборках, состоявших из больных с необъяснимыми ювенильными или рецидивиру-

ющими тромбозами, распространенность АПС-Р составила 52—64% [42]. В Сибири, по данным З.С. Баркагана, АПС-Р встречается у 20% больных с неустановленной причиной тромботических осложнений, имеющих АПС-Р [1].

При комплексном метаанализе 84 исследований отмечено, что гетерозиготное носительство фактора V Лейдена ассоциируется с 3—8-кратным риском идиопатических венозных тромбозов (спонтанных венозных тромбозов при отсутствии других факторов риска), а гомозиготное носительство — с 9—80-кратным риском [41, 92]. В настоящее время данные многих работ говорят о том, что риск повторных тромбозов при наличии гетерозиготного носительства фактора V Лейдена увеличивается в 2—4 раза [49, 94, 97]. Наряду с этим в одном из крупных исследований выявлено, что частота повторных венозных тромбозов у носителей фактора V Лейдена была 7% через 2 года после первого эпизода, 11% — через 5 лет, 25% — через 10 лет, что незначительно отличалось от общей популяции [61]. В другой работе отмечено, что 34% гомозиготных носителей фактора V Лейдена имели повторные венозные тромбозы [34].

Другими причинами необъяснимой АПС-Р могут быть фактор V Кембриджа (замена Arg 306 Thr), фактор V Hong-Kong (замена Arg306Gly) и аллель R2 (HR2-полиморфизм характеризуется наличием нескольких связанных мутаций в экзонах 4, 8, 13, 16, 25, которые приводят к аминокислотным заменам в легкой, тяжелой цепях и В-домене фактора V), однако их роль как факторов риска тромбообразования сомнительна [78]. Фактор V гаплотип HR2 встречается у 8—10% в итальянской, индийской и сомалийской популяциях [16]. Гаплотип кодирует две замены аминокислот 1299His/Arg и 1736Met/Val и чаще у гетерозигот по фактору V Лейдена.

Кроме наследственной АПС-Р описаны и приобретенные формы АПС-Р, которые вызываются по-

Состояния, при которых возможна АПС-Р

Состояние	Механизм
Воспаление любой локализации и/или беременность	Повышение уровня С4b-связывающего белка, который приводит к функциональному дефициту протеина S
Повышение содержания фактора VII	Острофазовый белок, иногда его уровень может повышаться спонтанно
Антифосфолипидный синдром	Аутоантитела к различным компонентам системы протеина С
Мутация протромбина G20210A	Повышенное образование тромбина ведет к высокому потреблению протеина С
Дефицит компонентов системы AT III, белков С и S	Наследственный и/или приобретенный

Таблица 4

вышением активности фактора VIII [56], наличием антифосфолипидных антител, сахарным диабетом, беременностью (табл. 3) [6, 9, 48, 80, 92, 107].

АПС-Р, несвязанная непосредственно с дефектами фактора V, может также иметь место при низком уровне протеина S, наличии волчаночного антикоагулянта, приеме оральных контрацептивов или гормонозаместительной терапии. Клиническая значимость приобретенной АПС-Р неизвестна [107]. Эти факторы могут приводить к формированию фенотипа АПС-Р, что обуславливает умеренный тромботический риск. Приобретенную форму АПС-Р выявляют у 10—20% больных с наклонностью к тромбообразованию [6, 19].

Мутация фактора V Лейдена, являющаяся причиной АПС-Р (90%), одна из самых распространенных коагулопатий, ассоциирующихся с инсультами. Результаты крупного мета-анализа показали, что носительство мутации Лейдена повышает риск инсульта в 1,33 раза (95% CI, 1,12—1,58; $p = 0,03$) [24]. Также отмечено, что наличие носительства фактора V Лейдена ассоциировалось с 3-кратным повышением риска развития инсультов у лиц моложе 45—50 лет, причем у женщин этот риск выше [15, 66]. По данным разных исследователей частота данной мутации варьирует от 3,8 до 20,2%, а среди пациентов моложе 45 лет с криптогенными церебральными ишемическими инсультами она встречается у 14,9—20,2% (табл. 4) [25, 55, 57, 66, 73, 81, 90].

В то же время по результатам анализа 120 исследований (случай—контроль) в 32 генах выявлено 15 генетических полиморфизмов и отмечены статистически значимые ассоциации между ишемическим инсультом и только Arg506Gln-полиморфизмом фактора V Лейдена (OR, 1,33; 95% CI, 1,12-1,58) [24]. В табл. 5 представлены данные исследований случай—контроль (37 481 ишемический инсульт, 95 322 контроль), в которых изучали частоту и значимость наличия мутации Лейдена в развитии инсульта.

В проведенном Z. Szolnoki и соавт. исследовании показана связь фактора V Лейдена с объемом ишемического инсульта: у пациентов с обширными инфарктами данная мутация встречалась достоверно чаще (13,6%; $p < 0,25$; OR 2,25, CI 1,16—4,34) чем у лиц без инсультов (6,5%) [101].

Риск инсульта выше при наличии комбинации фактора V Лейдена с

Частота фактора V Лейдена у пациентов с инсультами в зависимости от возраста

Автор, год	Средний возраст, годы	Частота фактора V Лейдена, %
U. Nowak-Göttl и соавт., 1999	5	20,2
M. Margaglione и соавт., 1999	39	14,9
K. Kontula и соавт., 1995	48	3,8
P. Ridker и соавт., 1995	63	4,3
W. Lalouschek и соавт., 1998	64	8,0
A. Catto и соавт., 1995	74	4,1

Таблица 5

Ассоциация фактора V Лейдена (Arg506Gln) и ишемический инсульт

Автор, год	Инсульт		Контроль		Odds Ratio (95% CI)
	случай	всего	случай	всего	
W. Halbmayr, 1998 [46]	1	20	2	20	0,47 (0,04—5,69)
P. Ridker, 1995 [90]	8	209	42	704	0,63 (0,29—1,36)
R. Press, 1996 [87]	4	161	2	54	0,66 (0,12—3,72)
S. Lopaciuk, 2001 [63]	3	100	10	238	0,71 (0,19—2,62)
B. Voetsch, 2000 [105]	5	114	7	119	0,73 (0,23—2,38)
A. Catto, 1995 [25]	15	348	14	247	0,75 (0,36—1,58)
P. Madonna, 2002 [64]	7	132	17	262	0,81 (0,33—2,00)
E. Meseguer, 2004 [71]	5	312	4	204	0,81 (0,22—3,07)
K. Juul, 2002 [51]	17	231	629	7907	0,92 (0,56—1,52)
P. Zunker, 2001 [109]	24	471	6	112	0,95 (0,38—2,38)
D. Petrovic, 2003 [84]	4	96	5	115	0,96 (0,25—3,67)
J. Iniesta, 1999 [52]	3	124	5	202	0,98 (0,23—4,16)
J. Sanchez, 1997 [95]	3	66	3	66	1,00 (0,19—5,14)
S. Bentolila, 1997 [17]	8	125	8	134	1,08 (0,39—2,96)
J. Van der Bom, 1996 [104]	6	107	11	222	1,14 (0,41—3,17)
A. Pezzini, 2005 [85]	6	163	5	158	1,17 (0,35—3,91)
H. Markus, 1996 [67]	15	180	5	70	1,18 (0,41—3,38)
W. Lalouschek, 2005 [58]	47	645	40	645	1,19 (0,77—1,84)
Z. Szolnoki, 2003 [102]	72	867	49	743	1,28 (0,88—1,87)
D. Nabavi, 1998 [76]	19	225	12	200	1,44 (0,68—3,06)
W. Lalouschek, 1998 [57]	8	99	5	96	1,60 (0,50—5,08)
V. De Stefano, 1998 [33]	4	72	6	199	1,89 (0,52—6,91)
N. Buyru, 2005 [22]	1	29	0	20	2,16 (0,08—55,6)
G. Hankey, 2001 [47]	10	219	4	205	2,40 (0,74—7,79)
S. Rubattu, 2005 [93]	5	294	2	286	2,46 (0,47—12,77)
J. Aznar, 2004 [15]	2	49	5	294	2,46 (0,46—13,05)
I. Martinelli, 1997 [68]	5	155	2	155	2,55 (0,49—13,35)
G. Landi, 1996 [59]	4	95	3	190	2,74 (0,60—12,50)
K. Kontula, 1995 [55]	9	236	1	87	3,41 (0,43—27,35)
D. Eterovic, 2007 [38]	10	120	3	120	3,55 (0,95—13,22)
M. Margaglione, 1999 [66]	30	202	43	1036	4,03 (2,46—6,60)
J. Albuher, 1996 [14]	3	30	1	75	8,22 (0,82—82,48)
Всего...	367	6349	967	15582	1,31 (1,07—1,61)

такими сосудистыми факторами риска, как курение и использование оральных контрацептивов [98]. У 468 пациентов в возрасте до 60 лет с инсультом или транзиторной ишемической атакой по сравнению со здоровыми лицами соответствующего пола и возраста определена достоверная взаимосвязь между фактором V Лейдена, курением и риском развития инсульта у женщин: курящие женщины с мутацией фактора V Лейдена имели риск развития инсульта в 2,6 раза выше, чем некурящие. Однако данной ассоциации не отмечалось у мужчин [58]. При применении молодыми женщинами с носительством фактора V Лейдена пероральных контрацептивов риск инсульта увеличивался в 9—13 раз по сравнению с таковым у женщин без факторов риска [69, 98]. Также выявлено 2-кратное увеличение риска развития инсульта у носителей фактора V Лейдена при наличии открытого овального окна (ООО) [86]. Так, V. Karttunen и соавт. исследовали различные тромбофилические состояния в зависимости от наличия ООО [53]. В результате установлено, что мутации фактора Лейдена и протромбина чаще встречались у пациентов с ООО, чем без него. Механизмом всех инсультов, по мнению авторов, являлась парадоксальная эмболия, так как у всех пациентов с тромбофилиями инсульту предшествовали ситуации, аналогичные пробе Вальсальвы, что все же позволяет предположить связь между парадоксальной эмболией и гиперкоагуляционными состояниями (в частности, мутацией фактора Лейдена, мутацией протромбина и другими наследственными коагулопатиями). Таким образом, вопрос о сочетании ООО и различных нарушений системы гемостаза, а также о потенцировании риска при наличии этих аномалий до сих пор остается предметом дискуссий и требует дальнейшего детального изучения. Схожие результаты получены и в исследовании И. Ботто, в которое включили 97 пациентов (средний возраст 40,9 года) с впервые в жизни развившимся цереброваскулярным нежелательным событием в возрасте до 55 лет. Выявлено, что среди пациентов в группе пациентов с ООО распространенность тех, кто имел хотя бы одну мутацию в генах протромботической системы, оказалась достоверно выше, чем в группе контроля, — 10 и 2,5% соответственно $\chi^2 = 7,2$, $p = 0,008$. У 2 (2,1%) пациентов основной группы и 1 (0,6%) контрольной обнаружена мутация фактора V Лейдена, а 8 (8,2%) пациентов из основной группы и 3 (1,9%) из контрольной являлись носителями мутации гена протромбина G20210A. После коррекции данных с учетом других сосудистых факторов риска сочетание ООО и фактора V Лейдена или гена протромбина с мутацией G20210A у молодых пациентов ассоциировалось с увеличением риска развития церебральной ишемии в 4,7 раза (95% ДИ от 1,4 до 16,1; $p=0,008$). Результаты исследования свидетельствуют о том, что мутации в генах протромботической системы являются значимыми факторами риска развития ишемии головного мозга у молодых пациентов с ООО [4].

При комбинации фактора V Лейдена с другими кардиоваскулярными факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия) наблюдается 11-кратное повышение риска развития инсульта [66].

В 2007 г. E. Verge и соавт. опубликовали данные о частоте фактора V Лейдена у 367 больных с ишемическим инсультом и мерцательной аритмией (случай) и 482 здоровых, где отметили тенденцию к более высокому риску повторных ишемических событий у пациентов, которые были носителями мутации фактора V Лейдена [18]. Также показано, что среди новорожденных и детей наличие фактора V Лейдена увеличивает риск ишемического инсульта примерно в 5 раз [45, 81].

Учитывая широкую распространенность и клиническую значимость наследственной резистентности фактора V свертывающей системы крови к АПС, полагаем, что ее диагностика имеет большое значение. Кроме клинических ориентиров, общих для всех наследственных тромбофилий, АПС-Р устанавливается по способности плазмы больного противостоять пролонгированию активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), вызванному добавлением АПС. Чувствительность анализа составляет 85%, специфичность — 90%. Точность исследования повышается при добавлении к тест-системе плазмы с дефицитом фактора V [13]. Однако нужно иметь в виду, что к исследованию следует приступать не реже чем через 2—3 нед после завершения антикоагулянтной терапии в связи с тромбозом. При пограничных значениях АЧТВ для верификации диагноза мутации Лейдена проводят ДНК-анализ гена, кодирующего синтез фактора V свертывающей системы крови. Данное исследование можно проводить на фоне терапии антикоагулянтами. В настоящее время предложены программы скринингового обследования для выявления мутации V фактора Лейдена [31, 48].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н. и др. Распространенность, диагностика и клиническое значение тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора Va к активированному протеину С. Вестн. РАМН 1997; 2: 39—41.
2. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. Монография. М.: Ньюдиамед; 1998.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО; 1999.
4. Ботто Н., Спадони И., Грусти С. и др. Мутации генов протромботической системы являются факторами риска развития криптогенных ишемических цереброваскулярных явлений у лиц молодого возраста с открытым овальным окном. Журнал «Stroke (Инсульт)». 2008; 1.
5. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. и др. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. Мед. генетика. 2006; 7: 27—29.
6. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада-Х; 1997.
7. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния. Клинич. фармакология и тер. 2003; 12(1): 74—79.

8. Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: 2003.
9. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004.
10. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики. Рус. мед. журн. 1998; 6(3): 181—185.
11. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. Биохимия. 2002; 67: 40—55.
12. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачева Е.А. и др. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер. арх. 2000; 5: 34—38.
13. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. М.; 2007.
14. Albucher J.F., Guiraud-Chaumeil B., Chollet F. et al. Frequency of resistance to activated protein C due to factor V mutation in young patients with ischemic stroke. Stroke. 1996; 27(4): 766—767.
15. Aznar J., Mira Y., Vayá A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb Haemost. 2004; 91(5): 1031—1034.
16. Behague I., Poirier O., Nicaud V. et al. b-Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: The ECTIM Study. Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde. Circulation 1996; 93: 440—449.
17. Bentolila S., Ripoll L., Drouet L. et al. Thrombophilia due to 20210 G→A prothrombin polymorphism and cerebral ischemia in the young. Stroke 1997; 28(9): 1846—1847.
18. Berge E., Haug K.B.F., Sandset E.C. et al. The factor V Leiden, prothrombin gene 20210GA, methylenetetrahydrofolate reductase 677CT and platelet glycoprotein IIIa 1565TC mutations in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. Stroke. 2007; 38(3): 1069—1071.
19. Bernardi F., Faioni E.M., Castoldi E. et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. Blood. 1997; 90: 1552—1557.
20. Brown K., Luddington R., Williamson D. et al. Haematol risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. 1997; 98: 907—909.
21. Burkitt D.P. Varicose veins, deep vein thrombosis, and haemorrhoids: epidemiology and suggested aetiology. Br. Med. J. 1972; 2: 556—561.
22. Buyru N., Altinisik J., Somay G., Ulutin T. Factor V Leiden mutation in cerebrovascular disease. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2005; 11(3): 339—342.
23. Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J. Association of the b-fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation. Circulation. 1999; 99: 2423—2426.
24. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L. E. et al. Metaanalysis of genetic studies in ischemic stroke: Thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls. Arch. Neurol. 2004; 61: 1652—1661.
25. Catto A., Carter A., Ireland H. et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995; 15(6): 783—785.
26. Chan L.C., Bourke C., Lam C.K. et al. Lack of activated protein C resistance in healthy Hong Kong Chinese blood donors - correlation with absence of Arg506-Gln mutation of factor V gene [Letter]. Thromb Haemost. 1996; 75: 522—523.
27. Collet J.P., Soria J., Mirshahi M. et al. Dusat syndrome: a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure. Blood 1993; 82: 2462—2469.
28. Curran J.M., Evans A., Arveiler D. et al. The b-fibrinogen T/A312 polymorphism in the ECTIM study. Thromb Haemost. 1998; 79: 1057—1058.
29. Cushman M., Bhushan F., Bovill E., Tracy R. Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis. Thromb. Haemost. 1994; 72(4): 647.
30. Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci. USA 1993; 90: 1004—1008.
31. Dahlback B., Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994; 91: 1396—1400.
32. Dang C.V., Bell W.R., Shuman M. The normal and morbid biology of fibrinogen. Am. J. Med. 1989; 87: 567—576.
33. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. Semin Thromb Hemost. 1998; 24(4): 367—379.
34. Dowling N.F., Austin H., Dilley A. et al. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. J. Thromb. Haemost. 2003; 1(1): 80—87.
35. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb. Diath. Haemorrh. 1965; 13: 516—530.
36. Egeberg O. Proceedings: Inherited antithrombin III deficiency and thromboembolism. Thromb. Diathes. Haemorrh. 1975; 34: 366 p.
37. Ernst E. Fibrinogen: the plot thickens. J. Clin. Epidemiol. 1992; 45(5): 561—562.
38. Eterović D., Titlić M., Culić V. et al. Lower contribution of factor V Leiden or G20210A mutations to ischemic stroke in patients with clinical risk factors: pair-matched case-control study. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2007; 13(2): 188—193.
39. Fishman D., Faulds G., Jeffery R. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J. Clin. Invest. 1998; 102: 1369—1376.
40. Franchini M., Veneri D. Inherited thrombophilia: an update. Clin. Lab. 2005; 51: 357—365.
41. Gehring N.H., Frede U., Neu-Yilik G. et al. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. Nature Genet. 2001; 28(4): 389—392.
42. Gralnick H.R., Givelber H., Abrams E. Dysfibrinogenemia associated with hepatoma. Increased carbohydrate content of the fibrinogen molecule. N. Engl. J. Med. 2004; 299(5): 221—226.
43. Griffin J.H., Evatt B., Wideman C., Fernandez J.A. Anticoagulant protein C pathway defective in the majority of thrombophilic patients. Blood 1993; 82: 1989—1993.
44. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. The British Committee of Standards in Haematology. J. Clin. Pathol. 1990; 43: 703—709.
45. Gunther G., Junker R., Sträter R. et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. Stroke 2000; 31(10): 2437—2441.
46. Halbmayer W.M., Haushofer A., Hermann K.M., Fischer M. The 20210A allele of the prothrombin gene: A risk factor for juvenile stroke? Result of a pilot study. Blood Coagul. Fibrinolys. 1998; 9(2): 209—210.
47. Hankey G.J., Eikelboom J.W., van Bockxmeer F.M. et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. Stroke 2001; 32(8): 1793—1799.
48. Hedner U., Bjoern S., Bernvil S.S. et al. Clinical experience with human plasma-derived factor VIIa in patients with hemophilia A and high titer inhibitors. Haemostasis 1989; 19(6): 335—343.
49. Hillarp A., Zöller B., Svensson P.J., Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. Thromb Haemost. 1997; 78(3): 990—992.

50. *Jordan F.L.J., Nandorff A.* The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med. Scand.* 1956; 156: 267—275.
51. *Iniesta J.A., Corral J., González-Conejero R.* et al. Prothrombotic genetic risk factors in patients with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease. *Headache* 1999; 39(7): 486—489.
52. *Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R.* et al. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002; 100: 3—10.
53. *Karttunen V., Hiltunen L., Rasi V.* et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2003; 14(3): 261—268.
54. *Koeleman B.P., Reitsma P.H., Allaart C.F., Bertina R.M.* Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84(4): 1031—1035.
55. *Kontula K., Ylikorkala A., Miettinen H.* et al. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 1995; 73(4): 558—560.
56. *Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H.* et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503—1506.
57. *Lalouschek W., Aull S., Series W.* et al. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood* 1998; 92(2): 704—705.
58. *Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K.* et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke.* 2005; 36(7): 1405—1409.
59. *Landi G., Cella E., Martinelli I.* et al. Arg506Gln factor V mutation and cerebral ischemia in the young. *Stroke* 1996; 27(9): 1697—1698.
60. *Lee A.J., Smith W.C.S., Lowe G.D.O.* et al. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Study. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43(9): 913—919.
61. *Legnani C., Palareti G., Biagi R., Coccheri S.* Activated protein C resistance in deep-vein thrombosis. *Lancet* 1994; 343(8896): 541—542.
62. *Lindmarker P., Schulman S., Sten-Linder M.* et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. Thromb Haemost.* 1999; 81(5): 684—689.
63. *Lopaciuk S., Bykowska K., Kwiecinski H.* et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001; 7(4): 346—350.
64. *Madonna P., de Stefano V., Coppola A.* et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33(1): 51—56.
65. *Manucci P.M.* The molecular basis of inherited thrombophilia. *Vox Sang.* 2000; 78: 39—45.
66. *Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N.* et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1751—1756.
67. *Markus H.S., Clifton A., Buckenham T.* et al. Improvement in cerebral hemodynamics after carotid angioplasty. *Stroke* 1996; 27(4): 612—616.
68. *Martinelli I., Franchi F., Akwan S.* et al. The transition G to A at position 20210 in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is not associated with cerebral ischemia. *Blood* 1997; 90: 3806.
69. *Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I.* et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006; 91: 844—847.
70. *Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J.* et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br. J. Haematol* 2002; 116: 625—631.
71. *Meseguer E., Llamas P., Fernández de Velasco J.* et al. Prothrombotic factors in stroke. *Neurologia* 2004; 19(3): 99—105.
72. *Mosesson M.W.* Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 13: 311—319.
73. *Moster M.* Coagulopathies and arterial stroke. *Journal of Neuro-Ophthalmol.* 2003; 23(1): 63—71.
74. *Morishita E., Saito M., Kumabashiri I.* et al. Prothrombin Himi: a compound heterozygote for two dysfunctional prothrombin molecules (met-337-to-thr and arg-338-to-his). *Blood* 1992; 80: 2275—2280.
75. *Munts A.G., van Genderen P.J.* 1998; 245: 21—25.
76. *Nabavi D.G., Junker R., Wolff E.* et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischaemia: a case-control study on 225 patients. *J Neurol.* 1998; 245(10): 653—658.
77. *Nachman R.L., Silverstein R.* Hypercoagulable states. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 819—827.
78. *Nathwani A.C., Tuddenham E.G.* Epidemiology of coagulation disorders. *Baillieres Clin Haematol.* 1992; 5: 383—439.
79. *Nicolaes G.A.F., Dahlback B.* Factor V and thrombotic disease. Description of a Janus-Faced Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 530—538.
80. *Nicolaes G.A.F., Dahlback B.* *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 17(1): 37—61.
81. *Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A.* et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94(11): 3678—3682.
82. *Owen W.G., Esmon C.T.* Functional properties of an endothelial cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *J. Biol. Chem.* 1981; 256: 5532—5535.
83. *Pedersen O.D., Petersen K.R., Skouby S.O.* et al. Oral contraceptives increase plasma resistance against activated protein C in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 1996; 10: 163—164.
84. *Petrovic D., Milanez T., Kobal J.* et al. Prothrombotic gene polymorphisms and atherothrombotic cerebral infarction. *Acta Neurol Scand.* 2003; 108(2): 109—113.
85. *Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E.* et al. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke.* 2005; 36(3): 533—539.
86. *Pezzini A., Grassi M., Zotto E.D.* et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 813—817.
87. *Press R.D., Liu X.Y., Beamer N., Coull B.M.* Ischemic stroke in the elderly. Role of the common factor V mutation causing resistance to activated protein C. *Stroke* 1996; 27(1): 44—48.
88. *Princen U.M.G., Nieuwenhuizen W., Yap S.H.* Direct evidence of transcriptional control of fibrinogen and albumin synthesis in rat liver during the acute phase response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1981; 102: 109—116.
89. *Rabiet M.J., Furie B.C., Furie B.* Molecular defect of prothrombin Barcelona: substitution of cysteine for arginine at residue 273. *J. Biol. Chem.* 1986; 261: 15045—15048.
90. *Ridker P.M., Miletich J.P., Stamfer M.J.* et al. Factor V Leiden and recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800—2802.
91. *Rosendaal F.R.* Oral contraceptives and screening for factor V Leiden [Letter]. *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 524—525.

92. *Rosendaal F.R., Reitsma P.H.* Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1): 301-304.
 93. *Rubattu S., Di Angelantonio E., Nitsch D.* et al. Polymorphisms in prothrombotic genes and their impact on ischemic stroke in a Sardinian population. *Thromb Haemost.* 2005; 93(6): 1095—1100.
 94. *Samama M.M., Heverkatte F.* Hereditary disfibrinogenemia, afibrinogenemia, hypofibrinogenemia and thrombosis. In: Segghat-chian M.J., Samama M.M., Hecker S.P., eds. *Hypercoagulable states.* Boca Raton etc.: CRC Press; 1996; 379—384.
 95. *Sánchez J., Román J., de la Torre M.J.* et al. Low prevalence of the factor V Leiden among patients with ischemic stroke. *Haemostasis* 1997; 27(1): 9—15.
 96. *Schafer A.I.* The hypercoagulable states. *Ann. Intern. Med.* 1985;102:814-828.
 97. *Simioni P., Prandoni P., Lensing A.W.* et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506^{Gln} mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 399—403.
 98. *Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C.* et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 1213—1217.
 99. *Staessen J.A., Fagard R., Thijs L.* et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997; 350: 757—764.
 100. *Sun W.Y., Burkart M.C., Holahan J.R., Degen S.J.F.* Prothrombin San Antonio: a single amino acid substitution at a factor Xa activation site (arg 320 to his) results in dysprothrombinemia. *Blood* 2000; 95: 711—714.
 101. *Szolnoki Z., Somogyvári F., Kondacs A.* et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischemic stroke. *J.Neurol.* 2001; 248(9): 756—761.
 102. *Szolnoki Z., Somogyvári F., Kondacs A.* et al. Evaluation of the modifying effects of unfavourable genotypes on classical clinical risk factors for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(12): 1615—1620.
 103. *Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E.* et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet.* 1994; 344: 1453—1457.
 104. *Van der Bom J.G., Bots M.L., Heverkatte F.* et al. Reduced response to activated protein C is associated with increased risk for cerebrovascular disease. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 265—269.
 105. *Voetsch B., Damasceno B.P., Camargo E.C.* et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost.* 2000; 83(2): 229—233.
 106. *Weisel J.W., Stauffacher C.V., Bullitt E., Cohen C.* A model of fibrinogen: domains and sequence. *Science* 1985; 230: 1388—1391.
 107. *Williamson D., Brown K., Luddington R.* et al. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306^{Thr}) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998; 91(4): 1140—1144.
 108. *Winkler U.H.* Activated protein C resistance and deficiencies of antithrombin III, protein C or protein S and the risk of thromboembolic disease in users of oral contraceptives. *Eur. J. Contracept. Reprod. Hlth Care* 1998; 2(3): 65—75.
 109. *Zunker P., Hohenstein C., Plendl H.J.* et al. Activated protein C resistance and acute ischaemic stroke: relation to stroke causation and age. *J. Neurol.* 2001; 248(8): 701—704.
-
-