

Е. В. Мяленка¹, П. К. Яблонский^{1,2}, Н. П. Веселкин¹

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОПОСРЕДОВАННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (Обзор литературы и собственные данные)

¹ ФБГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет;

² ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России

Патогенетической основой тромбоза глубоких вен (ТГВ) является формирование сгустка крови в венозной системе, вызванное нарушением равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами, изменением фибринолитической активности как на местном, так и на системном уровнях. У 70% пациентов с проксимальными ТГВ при детальном исследовании могут быть выявлены признаки бессимптомной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1], т. е. острой окклюзии тромбом или эмболом ствола, одной или нескольких ветвей легочной артерии. ТЭЛА характеризуется высокой летальностью и в общей структуре причин внезапных смертельных исходов массивная ТЭЛА занимает третье место, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным новообразованиям. В экономически развитых странах 0,1% населения ежегодно погибает от ТЭЛА [2]. Однако судить об истинной частоте ТЭЛА сложно, так как многие случаи (до 50%) остаются клинически нераспознанными [3]. Учитывая общность патогенетических механизмов, лежащих в основе ТЭЛА и венозных тромбозов, эти понятия принято объединять термином «венозный тромбоэмболизм» (ВТЭ).

Менее 50% всех случаев ВТЭ могут быть объяснены наличием у больного приобретенных факторов риска [4]. Впервые предположение о том, что ВТЭ может быть генетически детерминирован, высказали F. L. J. Jordan и A. Nandorff в 1956 г. в работе «The familial tendency in thromboembolic disease» [5]. Значительный вклад в развитие представлений об этом состоянии внесли такие исследователи, как O. Egeberg, G. Sas, D. Griffin, C. Esmon, P. Comp, B. Dahlback и др.

На сегодня общепризнанной в генезе ВТЭ считается значимость генетически обусловленных вариантов тромбофилии. При этом, прежде всего, ведется речь об этиологических факторах ТГВ, а причины развития ТЭЛА остаются недостаточно освещенными. При анализе данных литературы о частоте выявления протромботического генотипа у больных с ТЭЛА нами был обнаружен значительный разброс этого показателя: от 8% до 96,3% [6–8]. Также неоднозначными являются сведения о значении того или иного варианта тромбофилии в развитии ТГВ и ТЭЛА.

При написании обзора мы учитывали данные, полученные в результате проведенного нами в 2004–2011 гг. проспективного исследования. В исследовании приняли участие 149 человек (74 мужчины и 75 женщин), жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 24 до 77 лет, перенесших острую ТЭЛА и выполнивших молекулярно-генетическое обследование. Определялись мутации G20210A в гене протромбина, 1691 G→A в гене фактора V (FV Leiden), полиморфизмы C677T в гене метилентетрагидрофолатредук-

тазы МТНFR, -455 G/A в гене фактора I, -675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1.

Протромбин (фактор II) — гликопротеин плазмы, являющийся предшественником тромбина, единственного фермента свертывающей системы крови, под действием которого возможно образование фибрина-мономера из фибриногена. При полиморфизме G20210A в гене протромбина первичная структура полипептидной цепи не изменяется. Протромботический потенциал генотипа с полиморфным аллелем до конца не изучен и, вероятно, связан с активацией транскрипции гена протромбина, повышением стабильности мРНК (или самого гликопротеина) и, соответственно, повышением уровня прокоагулянта в крови. Наследуется полиморфизм аутосомно-доминантно.

Носительство аллеля 20210A повышает уровень протромбина на 30%, риск ВТ — в 3–6 раз [9], а по данным М. А. Алиева, риск развития ВТЭ возрастает при таком состоянии в 10 раз [10]. Изолированное носительство аллеля 20210A фактора II связывают с неблагоприятным течением ТЭЛА: рецидивы ТГВ и ТЭЛА, тромбозы кава-фильтров [8]. Значительно повышается риск ТГВ при сочетании этого полиморфизма с гипергомоцистеинемией [11], с приемом оральных контрацептивов и во время беременности, а также при сочетании с полиморфизмом A19911G в интроне 13 [12].

Особой группой риска по неблагоприятному течению ВТЭ считаются пациенты с сочетанием полиморфизма G20210A в гене протромбина и фактора V Лейден. Повышение концентрации фактора II при наличии аллеля 20210A приводит к увеличению содержания в крови тромбина. Последний активирует коагуляционный каскад, приводя к повышенному образованию активных факторов V, VIII, XI. При сочетании с лейденской мутацией это состояние сопровождается APC-резистентностью и увеличением концентрации фактора VIIIa и, как следствие, — повышением образования тромбина. Присутствие фактора V Лейден не позволяет тромбину реализовать его антикоагулянтные свойства. В результате риск развития ВТЭ повышается в 16,3 раза [10].

Если повышение уровня протромбина при G20210A признается многими авторами фактором риска ВТ, то в отношении значимости данного дефекта в развитии ТЭЛА сведения спорны. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в Италии на большой выборке больных, указанный полиморфизм выявлялся с сопоставимой частотой при изолированном тромбозе глубоких вен и при тромбозах, осложненных ТЭЛА (14,2% и 12,6% соответственно) [12]. В Центральном регионе России П. В. Авдонин и соавт. [13] получили сходные результаты. С другой стороны, в работах С. И. Капустина и соавт. [4, 14], основанных на обследовании жителей Северо-Западного региона России, носительство варианта протромбина с рассматриваемым полиморфизмом признается существенным фактором риска ТЭЛА у больных с тромбозом и/или тромбозом поверхностных вен, и/или тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и определяется у 6,1% больных с ТГВ и 10,3% больных с ТЭЛА.

В европейской популяции полиморфизм G20210A гена протромбина встречается у 1–4% людей [15], а на Северо-Западе России регистрируется у 2,1% населения [16]. Наследуется полиморфизм аутосомно-доминантно.

Фактор V (проакцелерин, лабильный фактор) — это одноцепочечный гликопротеин плазмы крови. Является предшественником фактора Va, компонента протромбиназного комплекса. Мембранно-связанный фактор Va функционирует как кофактор для протеиназы фактора Ха, который в присутствии Ca^{++} обратимо связывается с ним и в комплексе с фосфолипидами образует активную протромбиназу, катализирующую

превращение протромбина в тромбин (фактора II в фактор IIa). Инактивация фактора Va происходит под воздействием активированного протеина C, также в присутствии ионов Ca^{++} и отрицательного заряда мембранных поверхностей и стимулируется протеином S (кофактором протеина C). В начале 90-х годов прошлого столетия шведским ученым В. Dahlback было определено состояние «устойчивости к активированному протеину C» (APC-резистентности), выявлявшееся почти у 5% больных с наследственной склонностью к тромбообразованию [4]. Причиной APC-резистентности более чем в 90% случаев является единичная точечная мутация G1691A в гене фактора V свертывания крови [17]. Замена гуанина на аденин приводит к замене аминокислоты аргинин в 506 положении на глутамин. В результате такого замещения прокоагулянтная активность гликопротеина не страдает, однако вновь синтезируемая молекула слабее инактивируется APC по сравнению с нормальной. Происходит стабилизация протромбиназного комплекса и увеличения скорости образования тромбина. Тромбин, связываясь с тромбомодулином на поверхности эндотелия, увеличивает синтез активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor, TAFI), обеспечивающего повышение устойчивости фибринового сгустка к деградации за счет стабилизации и более прочной его фиксации к сосудистой стенке. Кроме того, устойчивость фактора V Лейден к действию APC вызывает усиление прокоагулянтной активности крови за счет снижения инактивации фактора VIIIa.

Гетерозиготное носительство мутации повышает вероятность тромбоза в 5–10 раз, а гомозиготное — в 50–80 раз [6]. В Руководстве Европейского общества кардиологов [1] отмечается, что лейденская мутация фактора V в гомозиготном состоянии сопряжена с высоким риском ВТЭ, а в гетерозиготном — с умеренным. Носительство мутации фактора V Лейден является доказанным фактором риска развития ТГВ и посттромботической болезни, но не ТЭЛА [14].

В общей популяции лейденская мутация выявляется у 0,2–37% людей [3, 13]. В исследованиях российских ученых [13, 14] носителями аденина в положении 1691 в популяциях Центрального и Северо-Западного регионов России оказались 3,6% и 3,2%, а среди больных с ТГВ — 19,6% и 19,1% соответственно.

Фибриноген (фактор I) — это гликопротеин плазмы, представляющий собой единственный субстрат, из которого под действием тромбина образуется фибрин. Гиперфибриногенемия выше 5 г/л повышает риск развития ВТЭ в 4,3 раза [3]. Причиной гиперфибриногенемии в 5% случаев является полиморфизм –455G/A, расположенный в области промотора β -цепи [3]. Носительство аллеля –455A определяется у 35,7% популяции Северо-Запада России в гетерозиготном состоянии и у 8,1% — в гомозиготном [4]. В то же время исследователи отмечают, что среди пациентов с патологией вен нижних конечностей, отягощенных ТЭЛА, указанный аллель выявляется редко, что, по их мнению, может быть связано с его неблагоприятным прогностическим значением [4].

Гомоцистеин — это аминокислота, образующаяся в ходе метаболизма метионина. При накоплении в больших концентрациях гомоцистеин способствует активации прокоагулянтов и подавлению естественных антикоагулянтов. Повышение концентрации гомоцистеина в крови более 13,5 мкмоль/л увеличивает риск развития ТГВ в 14 раз [11]. К гипергомоцистеинемии (ГГЦ) могут приводить многие факторы. Наиболее распространенной генетической причиной ГГЦ является полиморфизм C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ключевого фермента фолатного цикла

в организме человека. Замена аланина на валин в молекуле фермента при рассматриваемом полиморфизме приводит к развитию ГЦ средней степени. Наследуется полиморфизм по ауtosомно-доминантному типу.

По сведениям российского эпидемиологического исследования, проведенного в 2006 г. [13], у пациентов с ТГВ носительство аллеля 677Т повышает риск развития ТЭЛА в 3,1 раза. В то же время обнаружить связь между этим генетическим дефектом и возникновением самих ТГВ исследователям не удалось. Более половины больных с ТЭЛА (56,4%), включенных в исследование И. А. Пономаревой [18], имели указанный полиморфизм. Как было сказано ранее, повышению риска ВТ при ГЦ способствует сочетание с полиморфизмом G20210A гена протромбина, а также с мутацией фактора V Лейден [11].

Гомозиготное носительство аллеля 677Т выявляется у 15% европейского населения. В Северо-Западном регионе России генотип 677(Т/Т) регистрируется у 10,1% населения, а 677(С/Т) — у 39,5% [16].

Ингибитор активатора плазминогена I типа (РАI-I) также представляет собой гликопротеин и играет важную роль в регуляции работы фибринолитической системы, обеспечивая до 60% общей ингибиторной активности плазмы по отношению к активаторам плазминогена. Основная физиологическая роль РАI-I состоит в подавлении активаторного действия урокиназного и тканевого активаторов плазминогена, тем самым блокируя внешний путь активации. Это приводит к снижению фибринолиза как в просвете кровеносных сосудов, так и на поверхности клеток. Фибрин, взаимодействуя с комплексом РАI-I и протеина С, блокирует выделение РАI-I из эндотелиоцитов по механизму отрицательной обратной связи.

Повышение активности РАI-I ассоциируется с полиморфизмом –675 4G/5G в его гене. Замена аденина на гуанидин в промоторе приводит к снижению чувствительности РАI-I к тормозным влияниям. При варианте генотипа –675 4G/4G уровень РАI-I повышается на 25% [19]. Обнаружение такого генотипа у лиц с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и/или тромбофлебитом повышает риск развития ТЭЛА в 2,6 раз [4]. В общей популяции данный вид полиморфизма выявляется у 20% человек [19], а в Северо-Западном регионе России генотип –675 4G/4G регистрируется у 35,6% популяции [4].

Значительный дефицит протеина С, протеина S и антитромбина III также является существенным фактором риска тромбообразования. В развитии таких состояний, как и в случае гипергомоцистеинемии, могут принимать участие как приобретенные, так и врожденные механизмы. К генетическим причинам указанных вариантов тромбофилии относится большое количество мутаций (более 100 для каждого дефицита), поэтому оценить вклад и значимость отдельных генетических дефектов в развитии ВТЭ на сегодняшний день не представляется возможным.

Несмотря на значительные успехи в изучении ВТЭ, в клинической практике ТЭЛА не диагностируется в 66% случаев [20]. Помочь заподозрить заболевание, а также определить тактику лечения больного может понимание причин, лежащих в его основе. В случае венозного тромбоэмболизма особенно важно осуществлять диагностику врожденных факторов риска, сопряженных с повышенной склонностью к тромбообразованию. При анализе доступной для изучения литературы складывается впечатление, что основными ген-ассоциированными формами тромбофилии при ВТЭ являются мутации в генах фактора V Лейден и протромбина G20210A. В то же время значение

патологии в системе фибринолиза, сопряженной с полиморфизмом в гене ингибитора активатора плазминогена I типа, на наш взгляд, недооценивается.

Результаты нашего исследования указывают на более редкое выявление мутантного аллеля 20210A гена протромбина у больных с острой ТЭЛА: лишь у 4%. При этом следует отметить, что гомозиготный вариант генотипа 20210 (A/A) не был зарегистрирован ни у одного из обследованных. Также менее характерным для больных с ТЭЛА вариантом тромбофилии явилась мутация фактора V Лейден, которая выявлялась лишь у 12,1% больных, при этом в 10,7% — в гетерозиготном состоянии, в 1,4% — в гомозиготном.

С другой стороны, по сравнению с данными литературы в группе обследованных нами больных значительно чаще выявлялось носительство полиморфизма -455 G/A в гене фибриногена (у 45% пациентов: 34,9% — в гетерозиготном, 10,1% — в гомозиготном состоянии) и полиморфизма 677 C→T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы — у 55% обследованных, при этом гомозиготами являлись 12,7%, а гетерозиготами — 42,3% больных. Полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена по нашим данным оказался самым часто регистрируемым полиморфизмом, сопряженным с повышенной склонностью к тромбообразованию. Рассматриваемый протромботический генотип был выявлен у 79,2% больных. Носителями гомозиготного состояния 4G/4G явились 32,9%, а гетерозиготного 4G/5G — 46,3% пациентов.

Таким образом, представленные данные могут свидетельствовать в пользу того, что основные ген-ассоциированные варианты тромбофилии имеют неодинаковое значение в развитии двух нозологических форм венозного тромбоэмболизма: тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Причиной этого является различие патофизиологических механизмов реализации протромботического эффекта рассматриваемых генотипов.

Литература

1. Болезни сердца и сосудов // Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джон Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с.
2. *Goodnight S. H., Hathaway W. E.* Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2001. 622 p.
3. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акинъшина С. В.* Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике // Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: рук. для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 1064 с.
4. *Капустин С. И., Блинов М. Н., Папаян Л. П., Селиванов Е. А.* Наследственная тромбофилия — актуальная проблема современной медицины // Медицинский академический журнал. 2006. Т. 6, № 1. С. 83–191.
5. *Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G.* Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications // *Haematologica*. 2002. Vol. 87. P. 1095–1108.
6. *Бокарев И. Н., Попова Л. В.* Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 208 с.
7. *Мяленка Е. В., Павлушков Е. В., Федорова Т. А., Пирожкова Е. Г., Яблонский П. К.* Исследование генетически детерминированных вариантов тромбофилии у больных с острой тромбоэмболией легочной артерии // Вестник гематологии. 2011. Т. VII, № 2. С. 59.

8. *Никитин А. В., Ипатов П. В., Фурсов А. Н., Колебаев Д. В.* Тромбоэмболия легочной артерии и тромбофилии: оптимизация диагностики и лечения // Клиническая медицина. 2006. № 6. С. 21–24.
9. *Прядко С. И., Джабаева М. С., Самуилова Д. Ш., Патрушев Л. И.* Генетический полиморфизм факторов свертывания крови у пациентов с венозным тромбозом и варикозной болезнью // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. № 1. С. 49–53.
10. *Алиев М. А., Миербеков Е. М., Святова Г. С., Артыкбаев Ж. Т., Калышев Р. С.* Венозные тромбоэмболические осложнения в хирургии: роль генетических нарушений // Анестезиология и реаниматология. 2008. № 1. С. 71–73.
11. *Шмелева В. М., Капустин С. И., Блинов М. Н., Папаян Л. П.* Гипергомоцистеинемия — значимый предиктор развития и неблагоприятного клинического течения венозных тромбозов // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. Т. 1, № 26. С. 61–68.
12. *Margaglione M., Brancaccio V., De Lucia D. et al.* Inherited Thrombophilic Risk Factors and Venous Thromboembolism. Distinct Role in Peripheral Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism // CHEST. 2000. Vol. 118, № 5. P. 1405–1411.
13. *Авдонин П. В., Кириенко А. И., Кожевникова Л. М. и др.* Корреляция наличия мутации С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у больных из Центрального региона России с венозными тромбозами и повышенный риск тромбоэмболии легочных артерий // Терапевтический архив. 2006. № 6. С. 70–76.
14. *Капустин С. И., Блинов М. Н., Каргин В. Д. и др.* Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза // Терапевтический архив. 2003. № 10. С. 78–80.
15. *Березовский Д. П., Внуков В. В., Корниенко И. В.* Молекулярно-генетические основы тромбофилий // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 53, № 6. С. 36–41.
16. *Капустин С. И.* Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоэмболизма: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2007. 45 с.
17. *Дальбэк Б.* Лабораторная диагностика факторов генетического риска развития тромбоза // Вестник Российской академии медицинских наук. 1997. № 1. С. 23–27.
18. *Пономарева И. А.* Клинико-диагностические параллели тромбофилических состояний и тромбоэмболии легочной артерии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2007. 18 с.
19. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М., Акинъшина С. В.* Патогенез и профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике // Вестник Российской академии медицинских наук. 2008. № 11. С. 11–18.
20. *Бокарев И. Н., Попова Л. В.* Современные проблемы венозных тромбозов // Клиническая медицина. 2006. № 10. С. 24–30.

Статья поступила в редакцию 7 декабря 2011 г.