

# ВВЕДЕНИЕ

Даже одна непредотвращенная смерть от заболевания сердца и инсульта — это слишком много.

*Т. Фриден*

Тромбофилия (ТФ), являющаяся достаточно редкой причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта, относится к курабельному состоянию, которое при отсутствии лечения может приводить к развитию повторных тромбозов. В большинстве источников ТФ определяется как «предрасположенность к тромбозу вследствие генетических или приобретенных дефектов в противосвертывающей системе крови и/или в самом процессе коагуляции».

Несмотря на достаточно сдержанное отношение авторов многих рекомендаций к связи ТФ и артериального тромбоза, не стоит пренебрегать таким, пусть и достаточно редким, инструментом управления рисками у молодых пациентов. Все представленные в пособии практические аспекты лечебно-диагностических мероприятий основаны лишь на «небольших» доказательствах, но патогенетически обоснованы и носят исключительно рекомендательный характер.

Для начала необходимо определиться с тем, что понимается под термином «тромбофилия» и какие состояния она в себя включает, поскольку общепризнанное мнение на этот счет отсутствует.

Немного истории. Термин «тромбофилия» впервые был использован в 1937 году К. К. Нигардом и Дж. Э. Брауном (Nygaard & Brown, 1937) при описании внезапной окклюзии крупных артерий. Семейная предрасположенность к тромбозам впервые подробно описана Ф. Л. И. Джорданом и А. Нандорффом в 1956 году (Jordan & Nandorff, 1956).

Дальнейшее изучение данной проблемы стало приоткрывать завесу тайны образования тромбозов, при этом именно исследование семей дало значительный толчок в понимании причин появления этого недуга. Так, в 1965 году О. Эгеберг (Egeberg, 1965) показал, что дефицит антитромбина (АТ) явился причиной венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) в молодом возрасте у нескольких членов норвежской семьи. В начале 1980-х годов доказана причастность к развитию ВТЭ дефицита других естественных антикоагулянтов (протеинов С и S). Позже было определено, что причинами дефицита всех приведенных естественных антикоагулянтов могут быть полиморфизмы соответствующих генов. Следующими важными событиями были открытия резистентности к активированному протеину С (рАПС) вследствие мутации в гене фактора V (FV) (мутации Лейдена — МЛ), а также мутации гена протромбина, приводящей к повышению его уровня. И поиск причин тромбофилических состояний не прекращается. Был выявлен целый пул полиморфизмов, которые в незначительной степени повышают риск тромбоза. Определен ряд перспективных направлений дальнейшего изучения склонности к тромбозам, например определение роли повышения ряда факторов свертывания крови (VIII, IX и XI), уровня активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ), создание генетических диагностических панелей с одновременным определением сразу нескольких десятков мутаций. Создание технологии высокопроизводительного секвенирования, которая одновременно охватывает все гены-кандидаты, является будущим трендом генетической диагностики, поскольку это поможет всесторонне и точно диагностировать наследственную ТФ.

Каково же настоящее состояние проблемы изучения ТФ? Согласно наиболее часто применяемой классификации, ТФ подразделяются на наследственные и приобретенные. Однако некоторые авторы считают такое деление устарев-

шим, поскольку в развитии тромбозов при ТФ, как правило, играет роль и генетическая предрасположенность (причем зачастую не одна мутация, а множество полиморфизмов), и факторы внешней среды. Так, в некоторых сообществах считают, что в целом приобретенные факторы риска имеют большее значение для развития тромбозов, чем наследственные<sup>1</sup>.

При выявлении наследственных ТФ имеется ряд значимых разногласий относительно причисляемых к ним «поломок». В настоящее время известно, что по меньшей мере 156 генов и продуктов их экспрессии могут напрямую или косвенно влиять на тромбоз и гемостаз, вызывая различную степень ТФ. Эти гены участвуют во многих системах и процессах: коагуляции, антикоагуляции, фибринолизе, антифибринолизе, работе тромбоцитов, эндотелиальных клеток и воспалительных реакциях<sup>2,3</sup>. Несмотря на это разнообразие, в ряде клинических рекомендаций последних лет обсуждают целесообразность выявления только пяти «классических» ТФ высокого риска. К ним относятся гомозиготная МЛ, гомозиготная мутация протромбина G20210A (МПТ), сочетание гетерозигот МЛ и МПТ, дефицит АТ, протеинов S и C. При этом «сила» классических ТФ оценивается различными научными обществами по-разному. В рекомендациях по тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) Евразийской

---

<sup>1</sup> *Moran J.* Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias / J. Moran, K. A. Bauer // *Blood*. — 2020. — Vol. 135(5). — P. 344–350.

<sup>2</sup> *Зотова И. В.* Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике / И. В. Зотова, Д. А. Затейщиков // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — № 25. — С. 55–61.

<sup>3</sup> *Sachs U. J.* Markers of Hereditary Thrombophilia with Unclear Significance / U. J. Sachs, A. Kirsch-Altena, J. Müller // *Hamostaseologie*. — 2022. — Vol. 42(6). — P. 370–380.

ассоциации кардиологов от 2021 года к ТФ высокого риска отнесены гомозиготная МЛ, гомозиготная МПТ, дефицит АТ, протеинов S и C. Сочетание гетерозиготных МЛ и МПТ является ТФ умеренного риска.

В австралийских рекомендациях 2019 года к факторам высокого риска рецидива ВТЭ были отнесены только дефицит естественных антикоагулянтов (АТ, протеинов С и S). О гомозиготных МЛ и МПТ упоминаний нет. Стоит подчеркнуть, что согласно всем доступным рекомендациям изолированные гетерозиготные МЛ и МПТ являются ТФ умеренного/незначительного риска, не ведут к значимому увеличению рисков повторных событий и, как следствие, не влияют на стратегию лечения.

А что же можно сказать об остальном множестве выявленных полиморфизмов? Какое место сейчас отводится им?

Если рассматривать клинические рекомендации, то в некоторых из них список состояний, которые относятся к ТФ, выходит за рамки «классических» ТФ. Так, в российских рекомендациях по ВТЭ от 2015 года, которые уже нельзя считать современными, к значимым наследственным ТФ, помимо «классических», относят повышенный уровень фактора свертывания VIII и гипергомоцистеинемию. В рекомендациях Американского общества неврологов от 2021 года и в национальных рекомендациях от 2024 года по ведению пациентов с ишемическим инсультом к гиперкоагуляционным состояниям также причислено повышение уровня фактора свертывания VIII. В рекомендациях 2023 года «Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов» повышенный уровень фактора свертывания VIII упоминается лишь как фактор, который имеет небольшой риск ВТЭ (ниже гетерозиготных МЛ и МПТ). Если обращаться к рекомендациям акушеров и гинекологов, которые активно изучают ТФ, то

и в них имеются разночтения. С одной стороны, в некоторых учебных пособиях к ТФ причислены полиморфизмы ингибитора активатора плазминогена-1 (Plasminogen activator inhibitor-1 — PAI-1) и фолатного цикла. С другой стороны, имеется письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-3792 от 27 мая 2014 года «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол лечения)», где к ТФ высокого риска причислены только пять «классических» ТФ. По мнению АСОГ, к ТФ высокого риска также относятся лишь пять вышеперечисленных «классических» ТФ.

Таким образом, в настоящее время среди ведущих врачебных обществ мира нет единства в определениях, какие из тромбофилических состояний требуют диагностики и специфического лечения.

Если же анализировать описанные в литературе мнения, то разногласий еще больше. М. А. Краутер с соавторами (Crowther et al., 2003) предложили классификацию, согласно которой наследственные ТФ можно подразделить на две основные группы: заболевания группы 1 (серьезные ТФ или ТФ высокого риска) обусловлены наследственным дефицитом протеинов С, S и АТ; заболевания группы 2 (ТФ малого или низкого риска) включают МЛ, МПТ, повышенный уровень факторов свертывания VIII, IX, XI, липопротеина (а), дисфибриногеномию, гипергомоцистеинемию, дефицит плазминогена, АТИФ. Описано также большое количество мутаций генов с широким диапазоном распространенности, которые могут приводить к повышенному риску тромбоза. К ним относятся мутации генов метилентетрагидрофолатредуктазы, PAI-1, факторов XIII и ряда других, которые будут отдельно рассматриваться ниже. Однако либо их связь с тромбозом не была убедительно последовательной, либо

эффект был слишком незначителен, чтобы менять тактику лечения.

Согласно действующей в РФ в настоящее время МКБ-10, наследственными ТФ являются рАПС (или МЛ), дефицит АТ, протеинов С и S, МПТ<sup>4</sup>. В МКБ-11, на которую переходят многие страны мира, список наследственных ТФ несколько шире.

В целом в литературе, посвященной ТФ, указано, что само наличие того или иного полиморфизма не является заболеванием и не обязательно приводит к тромбозам. Зачастую для реализации негативного эффекта полиморфизма необходим какой-либо триггер. Например, ожирение, воспаление, беременность, прием препаратов с эстрогеном и т. д. Кроме того, некоторые факторы, особенно FV, обладают антикоагулянтным действием, которое может уравновесить/превосходить прокоагулянтный эффект от мутации гена при наличии других, сочетанных мутаций FV, ведущих к снижению уровня или активности FV.

Для дальнейшего подробного обсуждения из наследственных ТФ нами были выбраны «классические» ТФ высокого риска:

- гомозиготная МЛ;
- гомозиготная мутация протромбина G20210A;
- сочетание гетерозиготных МЛ и протромбина G20210A;
- дефицит антитромбина;
- дефицит протеинов S и C.

Более редкие причины артериальных и венозных тромбозов, включая добавленные в МКБ-11 ТФ, будут описаны в последних главах настоящего учебного пособия.

---

<sup>4</sup> МКБ-10. Версия:2016 [Электронный ресурс]. – <https://clck.ru/3SWKYd>.

## Глава 1

---

---

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ И ИХ СВЯЗЬ С ТРОМБОЗАМИ

Распространенность наследственных ТФ относительно невысока (см. табл. 1) и характеризуется значительными расовыми различиями. Частота выявления гетерозигот МЛ в общей популяции составляет около 5–7 %, а прогнозируемая распространенность гомозигот — около 1 на 1600 человек. Распространенность гетерозигот МПТ разнится с 1 до 6 %, при этом считается, что ее средний показатель в общей популяции составляет около 2 %. Гомозиготы данной мутации встречаются крайне редко (примерно 1 на 100 тыс. человек). Сочетание гетерозигот МЛ и МПТ (двойная гетерозигота — ДГ) выявляется с примерной частотой 1 на 1000 в общей популяции. Частота встречаемости наследственного дефицита протеина С в общей популяции составляет 0,2–0,5 %, АТ — 0,02–0,2 %, протеина S — 0,03–0,13 %. Данные показатели также характеризуются значимыми межнациональными различиями (в Норвегии частота встречаемости дефицита АТ составляет 1:5000; в Италии 1:1 000 000; в Соединенных Штатах Америки 1:2000). В популяциях Европы и США сравнительно высока распространенность повышенной функции факторов свертывания крови (МЛ и МПТ), тогда как у населения Китая и в других частях Азии чаще выявляются дефекты антикоагулянтных белков, включая дефицит АТ, белков С и S, тромбомодулина и т. д. У африканцев значительно чаще диагностируются более

низкие уровни белков S, C и АТ. Имеются данные, что у неевропейцев распространенность МЛ как минимум в 7 раз ниже, чем у европейцев, а МПТ среди первых практически не встречается, тогда как среди европеоидных популяций выявляется у 1–6 %.

К сожалению, данные о распространенности наследственных ТФ на территории РФ достаточно скудны. В Краснодарском крае частота МЛ среди женщин репродуктивного возраста составляла 1,33 %, МПТ — около 4 %. Согласно популяционному исследованию Северо-Западного региона РФ, частота выявления МЛ составила 2,8 %, МПТ — 1,8 %. У жителей Забайкалья рАПС имеют 3,5 % населения (3,7 % — у русских, 3,4 % — у бурят).

Гетерозиготные МЛ и МПТ являются ТФ умеренного/незначительного риска и не ведут к значимому увеличению рисков повторных событий. Однако все имеющиеся исследования описывают связи изучаемых событий либо с самим мутантным аллелем, либо с гетерозиготами. Исследований, описывающих только гомозиготы МЛ и МПТ, не найдено. Поэтому далее среди прочего будут описываться связи изучаемых полиморфизмов и с гетерозиготами.

*Информация о связи каждой из наследственных ТФ с тромбозом и его патогенезе черпалась из источников, посвященных анализу роли ТФ в развитии ВТЭ, учитывая крайнюю ограниченность таковой для артериальных тромбозов. Риски ВТЭ при наследственных ТФ уточнены в таблице 1. Более подробная информация, включая патогенез тромбоза, для каждой ТФ приведена ниже.*

**Таблица 1.** Распространенность классических ТФ и риск ВТЭ<sup>5</sup>

Наследственная тромбофилия	Распространенность среди населения в целом, %	Распространенность среди больных с ВТЭ, %	Относительный риск первой ВТЭ	Относительный риск рецидива ВТЭ	Ежегодный риск ВТЭ, %
Дефицит АТ	0,02–0,2	1–5	5–10	1,9–2,6	1,1
Дефицит протеина С	0,2–0,4	2–5	5–8	1,4–1,8	0,7
Дефицит протеина S	0,03–0,13	1–3	2–8	1,0–1,4	0,3
<b>МЛ</b>					
гетерозигота	3–15	12–20	3–8	1,1–1,8	0,5
гомозигота	0,004–0,02	0,1–1,5	40–80	2–3	1,3
<b>МПТ</b>					
гетерозигота	1–3	3–8	1,9–3,8	0,7–1,4	0,4
гомозигота	0,1	2	2,2–20,7	0,6–1,9	1,1
<b>МПТ + МЛ</b>	0,01–0,1	3	20–58,6	1,3–5,1	0,5

<sup>5</sup> Moore G. W. Thrombophilia Screening: Not So Straightforward // Semin Thromb Hemost. — 2024. — Vol. 50(8). — P. 1131–1152.

## 1.1. Тромбофилия вследствие мутации Лейдена фактора свертывания V

Мутация Лейдена — самая распространенная и изученная причина ТФ. Фактор V (FV), или проакцелерин, является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина активированным фактором X (FXa). FV практически не имеет прокоагулянтной активности до момента его активации. Активация FV осуществляется тромбином и FXa в присутствии ионов кальция, а его инактивация — активированным протеином С (АПС). Также FV и протеин S действуют синергично с АПС для инактивации активированного фактора VIII (FVIIIa). Замена G на A в нуклеотидной позиции 1691 гена FV, которая приводит к замене аргинина глутамином в позиции 506 аминокислотной последовательности белка, называется мутацией Лейдена. Данная замена ведет к развитию резистентности к АПС (важнейшему естественному антикоагулянту). Было показано, что инактивация активированного FV (FVa) при наличии МЛ происходит примерно в 10 раз медленнее, чем при отсутствии таковой. Это приводит к увеличению образования тромбина и, соответственно, тромбообразованию. Резистентность к АПС (рАПС), помимо снижения скорости инактивации FVa, увеличивает риск развития тромбозов и по другой причине.

В норме при разрушении FVa в точке протеолиза R506 образуется молекула с антикоагулянтной активностью — FVac, играющая важную роль в инактивации FVIIIa. Соответственно, при МЛ уменьшается ее образование, вследствие чего происходит более медленная инактивация FVIIIa. Все вышеописанные изменения приводят к смещению равновесия в прокоагуляционную сторону, причем имеется мнение, что в основном за счет снижения образования антикоагулянтной молекулы FVac.