

УДК 616-005.6

П.В. Катаев *, Л.В. Тимченко, О.Н. Жадан, Д.К. Сичинава

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ И ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У МОЛОДЫХ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ * П.В. Катаев, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: pavel-leigh@mail.ru

В статье рассмотрены наиболее распространенные наследственные тромбофилии в контексте этиологии ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Приведены собственные данные о распространенности различных вариантов наследственных тромбофилий у 188 пациентов, находившихся на лечении в неврологическом отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Ключевые слова: тромбофилия, ишемический инсульт, молодой возраст.

P.V. Kataev *, L.V. Timchenko, O.N. Zhadan, D.K. Sichinava

HEREDITARY TROMBOPHILIA AND ISCHEMIC STROKE IN YOUNG ADULTS

Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ * P.V. Kataev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May str., e-mail: pavel-leigh@mail.ru

In this article the most widespread hereditary thrombophilia in the setting of ischemic stroke etiology in young patients is considered. Own data on prevalence of various options of hereditary thrombophilia in 188 patients who were treated in neurologic department for patients with acute disorders of cerebral blood circulation in Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 are provided.

Key words: thrombophilia, ischemic stroke, young adults.

В последние десятилетия отмечается увеличение доли ишемических инсультов (ИИ) среди лиц молодого возраста (18-45 лет по данным ВОЗ) – около 20% от всех инсультов [1]. Заболеваемость, по разным данным, варьирует от 3 до 23 на 100000 человек [2]. Утрата трудоспособности, длительная инвалидизация и высокая смертность ставят ИИ у молодых в ряд наиболее актуальных проблем современной неврологии. Сложность ее для практикующего врача-невролога обусловлена недостаточной изученностью данного вопроса, отсутствием общепринятого алгоритма диагностики, отличием причин развития инсультов от таковых в старших возрастных группах. Так, в 25-43% случаев этиология остается неизвестной [3-4]. В качестве провокатора в данных ситуациях чаще всего можно рассматривать наследственную тромбофилию, так как у части пациентов при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий вследствие внутрисосудистого тромбоза [5-6].

Тромбофилия определяется как нарушение гемостаза и гемореологии, характеризующееся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которого лежат

приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [7]. Тромбофилия не является болезнью per se и до возникновения первого эпизода тромбообразования практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее клиническую диагностику [8]. В настоящее время известно более 100 факторов риска и состояний, которые в различных комбинациях способствуют развитию тромбозов и приводят к сосудистым эпизодам [9].

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) тромбофилии. Основные причины тромбофилий отражены в таблице 1 [10].

К первичным (генетически обусловленным) тромбофилиям относят:

- *G1691A* – мутацию гена фактора V (Лейден);
- *G20210A* – мутацию гена протромбина (II фактор свертывания крови);
- гомозиготную мутацию *C677T* гена метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР);
- дефицит естественных антикоагулянтов (АТIII; протеина C, S);
- синдром «липких» тромбоцитов;

Таблица 1

Причины наследственных и приобретенных тромбофилий

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ		
Установленные генетические факторы	Редкие генетические факторы	Неопределенные факторы
Фактор V Лейдена Протромбин G20210A Дефицит протеина C Дефицит протеина S Дефицит антитромбина	Дисфибриногемии Гипергомоцистеинемия	Увеличение фактора VIII Увеличение фактора IX Увеличение фактора XI Дефицит плазминогена Дефицит тканевого активатора плазминогена Увеличение липопротеина a Увеличение фактора VII Фактор XII Тромбоцитарный гликопротеин Дефицит кофактора гепарина II Дефицит тромбомодулина Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена Богатые гистицином гликопротеины
ПРИОБРЕТЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ		
Основные этиологические группы приобретенных тромбофилий	Заболевания и состояния, вызывающие их развитие	
Заболевания сосудов	Атеросклероз артерий Диабетические ангиопатии Васкулиты Сосудистые протезы, стенты	
Нарушение реологии крови	Стаз крови (длительная иммобилизация, застойная недостаточность кровообращения) Повышенная вязкость крови (истинная полицитемия, болезнь Вальденстрема, острый лейкоз, серповидно-клеточная анемия)	
Патология тромбоцитов	Сахарный диабет Гиперлипидемии Миелопролиферативные заболевания Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	
Патологические изменения со стороны гемостатических протеинов	Операционная травма, послеоперационное состояние Злокачественные новообразования Беременность Прием оральных контрацептивов и эстрогенов Нефротический синдром	
Антифосфолипидный синдром Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания Воспалительные заболевания толстой кишки		

- гипергомоцистеинемиию;
 - повышение активности или количества VIII фактора;
 - редкие причины (дисфибриногемия, дефицит факторов XII, XI, кофактора гепарина II, плазминогена).
 - первичным дефицитом естественных антикоагулянтов;
 - снижением активности фибринолиза;
 - наличием в гемоциркуляции аномальных факторов гемокоагуляции, нечувствительных к естественным антикоагулянтам или фибринолитикам;
 - высоким уровнем протромботических факторов;
 - врожденной гиперфункцией тромбоцитов [7].
- Врожденная тромбофилия обусловлена изолированными или комбинированными генетическими дефектами, которые проявляются:

Частота тромбозов у лиц с наследственной тромбофилией различна и зависит от конкретного генотипа, наличия других генетических изменений и экологических факторов [11].

Мутация Лейдена (фактора V), которая вызывает резистентность к активированному протеину С (основному физиологическому антикоагулянту) в 90% случаев является одной из самых распространенных коагулопатий, ассоциирующихся с инсультами [12]. Данная мутация встречается в 10-12,3% случаев ИИ [13]. Носительство Лейденской мутации повышает риск инсульта в 3 раза у лиц моложе 45-50 лет, причем данный риск выше у женщин [14, 15]. Также отмечено, что риск ИИ выше при сочетании Лейденской мутации с другими факторами (курение, прием оральных контрацептивов, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, мерцательная аритмия) и тромбофилическими состояниями (мутация в гене протромбина, мутация в гене *MTHFR*) [16].

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (*PAI-1*) является основным ферментом, подавляющим фибринолиз. В настоящее время разными исследовательскими группами показана различная степень взаимосвязи ИИ с его генетическими полиморфизмами. Большая часть исследований продемонстрировала увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при высокой концентрации *PAI-1* в крови [16].

Протромбин (фактор II свертывания, F2) является предшественником тромбина – вещества, завершающего коагуляционный каскад, приводящего к образованию тромба. Носители мутации в гене, кодирующем его, имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови, что увеличивает риск возникновения тромбозов не только в периферических венах и венах головного мозга, но и в артериях с развитием ИИ и ИБС, особенно в молодом возрасте [17].

Фактор VII (F7) – первый фермент в каскаде свертывания и в процессе гемостаза играет ключевую роль. Мутации в его гене способствуют риску развития тромботических событий [18].

Коагуляционный фактор XIII (F13) – энзим, ответственный за конечную стадию в каскаде коагуляции крови. Мутация, вызывающая его гиперпродукцию, ответственна за повышение риска развития тромбозов [19].

Ген *FGB* кодирует аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена, занимающего одно из главных мест в свертывающей системе крови. Из фибриногена образуется фибрин – основной компонент кровяного сгустка. Полиморфизм гена сопровождается повышенной экспрессией. Связанный с этим рост концентрации фибриногена в плазме, даже в пределах референсных значений, коррелиру-

ет с увеличением риска возникновения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Среди факторов, повышающих риск развития тромбоза, очень важны гены тромбоцитарных рецепторов. В данном случае проводится анализ генетического маркера гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2 807C>T*) и фибриногену (*ITGB31565T>C*). При дефекте гена рецептора к коллагену усиливается прилипание тромбоцитов к эндотелию сосудов и к друг к другу, что ведет к повышенному тромбообразованию. При анализе генетического маркера *ITGB31565T>C* можно выявить эффективность или неэффективность антиагрегантной терапии аспирином. При нарушениях, обусловленных мутациями в этих генах, повышается риск тромбозов, инфаркта миокарда, ишемического инсульта [21].

Как одной из причин развития тромбофилии, наряду с рассмотренными выше факторами, в последнее время внимание также уделяется гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Гомоцистеин – тиол-содержащая аминокислота, патофизиологически оказывающая выраженное токсическое воздействие на функционирование эндотелия. Повышение уровня гомоцистеина в крови вызывает выраженный атерогенный и тромбогенный эффект. Нормальное содержание гомоцистеина в плазме крови составляет 5-12 мкмоль/л. Легкой степенью гипергомоцистеинемии считается 15-30 мкмоль/л, средней степенью – 31-100 мкмоль/л, а тяжелой – более 100 мкмоль/л. Наиболее распространенным ферментным дефектом, который связан с повышением уровня ГЦ, является мутация гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*), а также метионинсинтазу (*MTR*) и редуктазу *MTR* (*MTRR*), участвующие в фолатном цикле и метаболизме гомоцистеина. Опубликованные по данной теме данные позволяют с большой долей вероятности утверждать, что описанные нарушения способствуют развитию атеротромбоза [22].

Обследование на наличие наследственных тромбофилий у пациентов с ИИ неустановленной этиологии по критериям TOAST проводится в НИИ-ККБ №1 имени проф. С.В.Очаповского с 2014 года. Нами проанализированы данные 188 пациентов (123 мужчин и 65 женщин) в возрасте 18-45 лет (средний возраст составил $37 \pm 7,4$ лет). Диагноз ИИ во всех случаях подтвержден КТ и/или МРТ головного мозга. Также всем больным проведен комплекс лабораторных и инструментальных обследований, включающий общий анализ крови, коагулограмму, агрегацию тромбоцитов, биохимический анализ крови, исследование антител к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, маркеры васкулитов, гомоцистеин, RW, исследование на ВИЧ, ЭКГ, триплексное сканирование брахиоце-

фальных артерий, эхокардиографию. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2
Распространенность генетических факторов, обуславливающих наследственные тромбофилии

Генетический-фактор	Встречаемость, %	Гомозиготное состояние, количество пациентов	Гетерозиготное состояние, количество пациентов
<i>PAI-1</i>	65	47	77
<i>MTHFR</i>	23,4	7	37
<i>F2</i>	10,1	2	17
<i>FGB</i>	25	9	38
<i>ITGA2</i>	42,6	10	70
<i>ITGB3</i>	27,7	9	43
<i>F5</i>	1	-	2
<i>F13</i>	37,2	9	61
<i>F7</i>	15,4	1	28
<i>MTR</i>	17	6	26
<i>MTRR</i>	29,8	19	37

Мутации в гене ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) выявлены в 65% случаев (47 пациентов в гомозиготном состоянии, из них патологических гомозигот 16, 77 – в гетерозиготном), в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) в 23,4% (7 в гомозиготном состоянии, 37 – в гетерозиготном), в гене протромбина (*F2*) в 10,1% (2 в гомозиготном состоянии, 17 – в гетерозиготном), в гене фибриногена (*FGB*) в 25% (9 в гомозиготном состоянии, 38 – в гетерозиготном), в гене интегрин альфа-2 (*ITGA2*) в 42,6% (10 в гомозиготном состоянии, 70 – в гетерозиготном), в гене интегрин бета-3 (*ITGB3*) в 27,7% (9 в гомозиготном состоянии, 43 – в гетерозиготном), в гене фактора V (*F5* или «мутация Лейдена») в 1% (2 гетерозиготы), в гене фактора XIII (*F13*) в 37,2% (9 в гомозиготном состоянии, 61 – в гетерозиготном), в гене фактора VII (*F7*) в 15,4% (1 в гомозиготном состоянии, 28 – в гетерозиготном), в гене *MTR* в 17% (6 в гомозиготном состоянии, 26 – в гетерозиготном), в гене *MTRR* 29,8% (19 в гомозиготном состоянии, 37 – в гетерозиготном). Повышение уровня фибриногена (выше 4,0 г/л) выявлено у 34% обследованных, из них наличие мутации в гене *FGB* у 15 из 64. Гипергомоцистеинемия отмечена у 25,5% обследованных (40 пациентов с гипергомоцистеинемией легкой степени, 8 – со средней степенью). Из них с мутациями в генах фолатного цикла 11 пациентов из 48.

Мутация в одном гене встречалась у 8% пациентов, в двух генах – у 16%, в трех и более – у 76%. Наиболее часто встречаемая мутация, по нашим данным, была в гене ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*).

Выводы

Наличие описанных полиморфизмов в большинстве случаев требует назначения с профилактической целью антикоагулянтов, антиагрегантов и витаминов группы В в сочетании с фолиевой кислотой. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения скрининга на наследственные тромбофилии всем пациентам с ИИ в возрасте младше 45 лет, а также среди пациентов с ИИ неустановленной этиологии с целью разработки вторичной профилактики.

Литература/References

1. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79:1781-1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
2. Kay W.P. Ng, Pei K. Loh, and Vijay K. Sharma. Role of Investigating Thrombophilic Disorders in Young Stroke. *Stroke Research and Treatment*. Vol. 2011 (2011). ID 670138. 9 p. doi:10.4061/2011/670138.
3. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G. et al. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):549-554. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x. PMID: 18208534.
4. Palomeras S.E., Fossas F.P., Cano O.A.T. et al. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia*. 2009;24(5):304-308. PMID: 19642032.
5. Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):967. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8. PMID: 25231516.
6. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Патрушева Н.Л. и др. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагилрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом. *Клиническая медицина*. 2012. №3. С. 37-40. [Dobrinina L.A., Kalashnikova L.A., Patrusheva N.L. i dr. Polimorfizm genov 5,10 - metilentetragilrofolatreduktazi, protrombina i V faktora svertivaniya krovi u molodih bolnih s ishemicheskim insultom. *Klinicheskaya medicina*. [Clinical Medicine]. 2012;3:37-40. (In Russ.)].
7. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. С. 248. [Pizova N.V. Trombofilii geneticheskie polimorfizmi i sosudistie katastrofi. М.: ИМА-PRESS, 2013.248 p. (In Russ.)].
8. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965;13:516-530. PMID: 14347873.
9. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МГНОТ 12 ноября 2008 года. Московский

доктор. Вестник Московского городского научно-общества терапевтов. 2009;3(92):1,4-5. [Vorobev A.I. Giperkoagulyacionnii sindrom v klinike vnutrennih boleznei. Doklad na zasedanii MGNOT 12 noyabrya 2008 goda. Moskovskii doktor. *Vestnik Moskovskogo gorodskogo nauchnogo obschestva terapevtov. [Bulletin of the Moscow City Scientific Society of Physicians]*. 2009;3(92):1,4-5.(In Russ.)].

10. Salwa Khanr and Joseph D. Dickerman. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal*. 2006;4:15. DOI: 10.1186/1477-9560-4-15.

11. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112(1):19-27. DOI: 10.1182/blood-2008-01-077909. PMID: 18574041.

12. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter 455-A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke*. 2003;34:886-891. DOI: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55. PMID: 12637691.

13. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2003;23(1):63–71. PMID: 12616091.

14. 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. DOI: 10.1160/TH03-11-0690. PMID: 15116266.

15. 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. PMID: 10397694.

16. Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):71-80. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8 [Pizova N.V. Ishemicheskii insult i nasledstvennie trombofilicheskie sostoyaniya. *Annali klinicheskoi i eksperimentalnoi neurologii. [Annals of clinical and experimental neurology]*. 2017;11(4):71-80. (In Russ.)]. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8

17. Rosendaal F.R., Doggen C.J.M., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):706-8.

18. Pinotti M., Toso R., Girelli D. et al. Modulation of factor VII levels by intron 7 polymorphisms: population and in vitro studies. *Blood*. 2000;95(11):3423-8.

19. Schwartz M.L., Pizzo S.V., Hill R.I. et al. Human factor XIII from plasma and platelets: molecular weight, subunit structures, proteolytic activation and cross-linking

of fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem*. 1973;248(4):1395-407.

20. Mosesson M.W. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 1999;(35)3:311–9.

21. Gohil R., Peck G., Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls». *Thromb Haemost*. 2009 Aug;102(2):360-70. PMID:19652888. DOI: 10.1160/TH09-01-0013.

22. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherosclerosis. *New Engl J Med*. 1998;338(15):1042-50.

Сведения об авторах

Катаев П.В., врач-невролог, неврологическое отделение для больных с ОНМК, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: pavel-leigh@mail.ru.

Тимченко Л.В., врач-невролог, заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: TLV2908@yandex.ru.

Жадан О.Н., врач-невролог, заведующая нейрореабилитационным отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: olga_krr2@mail.ru.

Сичинава Д.К., к.м.н., врач-невролог, консультативно-диагностическая поликлиника, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: jambul.kon@bk.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.09.2018 г.

Author credentials

Kataev P.V., neurologist, neurological department for patients with ACVE, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: pavel-leigh@mail.ru.

Timchenko L.V., neurologist, head of the neurological department for patients with ACVE, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: TLV2908@yandex.ru.

Zhadan O.N., neurologist, head of the neurorehabilitation department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: olga_krr2@mail.ru.

Sichinava D.K., CMS, neurologist, consulting and diagnostic clinic, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: jambul.kon@bk.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 10.09.2018