

## ТРОМБОФИЛИИ

**И. Бокарев**, доктор медицинских наук, профессор,

**Л. Попова**, кандидат медицинских наук,

ММА им. И.М. Сеченова

**E-mail:** Mila\_foka@mail.ru

*Тромбоз сосудов – ведущая причина смерти в современном мире. В развитии венозных тромбозов и тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) большую роль играет врожденная предрасположенность к тромбообразованию – тромбофилия. Диагностика данной патологии имеет большое значение в предотвращении венозных тромбозов и их лечении.*

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, ТЭЛА, тромбофилии.

От тромбоза сосудов ежегодно в мире погибают почти 25 млн человек, в том числе от артериального тромбоза, главными проявлениями которого служат инфаркт миокарда и ишемический инсульт, – 18 млн, от тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) – 6 млн. Тромбообразование происходит в результате сложного взаимодействия между эндотелием, тромбоцитами, факторами свертывания крови, естественными антикоагулянтами и фибринолитической системой крови [5, 9]. Формирование артериального тромба, как правило, происходит в месте разрыва атеросклеротической бляшки, где концентрируются тромбоциты и активизируется каскад гемокоагуляции, что обуславливает образование тромбоцитарно-фибринового конгломерата – сгустка крови [5, 8].

Процессы запуска системы свертывания крови при образовании венозных тромбозов менее изучены. Согласно триаде Р. Вирхова, основными факторами для этого являются: венозный застой, нарушения структуры сосудистой стенки и изменения в системе гемокоагуляции. При венозном тромбообразовании такой компонент, как повреждение сосудистой стенки, играет значительно меньшую роль, чем при формировании артериального тромба, так как в большинстве случаев венозная стенка остается интактной. Венозный тромбозмболизм (ВТЭ), который объединяет ТЭЛА и тромбозы вен любой локализации, является многофакторной болезнью, в развитии которой участвуют как приобретенные факторы, так и наследственные, в том числе тромбофилия.

Под термином «тромбофилия» подразумевается такая особенность организма, которая определяет его повышенную склонность к формированию внутрисосудистых тромбов в обычных ситуациях, при отсутствии иных заболеваний; чаще всего она передается по наследству.

К настоящему времени выявлено около 20 различных форм тромбофилии (табл. 1), которые могут вносить определенный вклад в развитие тромбозов. Роль многих из них продолжает изучаться, так как их истинное значение в тромбообразовании до конца не выяснено.

Врачу необходимо знать о наиболее часто встречающихся и значимых формах тромбофилии (табл. 2). Определить истинную распространенность тромбофилии сегодня не представляется возможным, так как, по всей вероятности, обнаружены еще не все ее формы.

История изучения тромбофилии началась с открытия норвежского ученого О. Egeberg, который в 1965 г. описал семью рыбаков со склонностью ее представителей к возникновению тромбозов в молодом возрасте [3]. Данная тен-

Таблица 1

### Факторы риска ВТЭ [12]

Приобретенные	Врожденные	Смешанные
Имобилизация, наличие гипсовых повязок, большая хирургия, ортопедическая хирургия, новообразования, прием оральных контрацептивов, ГЗТ, АФС, миелопролиферативные заболевания, полицитемия, наличие центрального венозного катетера, возраст, ожирение	Дефицит АТ III, дефицит протеинов С, S, резистентность к активированному протеину С, вызванная мутацией фактора Лейдена, протромбин 20210А, дисфибриногенемия, дефект фактора XIII 34val, дефект фибриногена (G) 10034T, He-00 группа крови	Высокий уровень факторов VIII, IX, XI, фибриногена, TAFI; низкий уровень TAPI, резистентность к активированному протеину С, не вызванная мутацией фактора Лейдена, гипергомоцистеинемия, высокий уровень PAI-3
<b>Примечание.</b> ГЗТ – гормонально-заместительная терапия; АФС – антифосфолипидный синдром; АТ – антитромбин; TAFI – ингибитор активируемого тромбином фибринолиза; TAPI – ингибитор пути тканевого фактора; PAI-3 – ингибитор активатора плазминогена.		

Таблица 2

### Распространение тромбофилии среди европеоидов [6]

Показатель	Частота ВТЭ, %	Рецидивирующий ВТЭ, %	Общая популяция, %	Относительный риск
Резистентность к активированному протеину С (мутация фактора Лейдена)	20	40–50	3–7	3–7 (гетерозиготы) 50–100 (гомозиготы)
Протромбин 20210А	3–8	15–20	1–3	2–3
Дефект АТ III	1–2	2–5	0,02–0,04	5
Дефект протеина С	2–5	5–10	0,2–0,5	6–10
Дефект протеина S	1–3	5–10	0,1–1,0	2
Гипергомоцистеинемия [2]	10–25	–	5–10	3–4
АФС [13]	–	29–50	0,17 – 0,24	8–10
He-00 группа крови [12]	–	–	–	2–4

денция передавалась по наследству. С помощью созданных U. Abilgaard антител ученый обнаружил у этих людей резкое снижение уровня АТ III.

АТ является естественным антикоагулянтом, который ингибирует фактор Ха и тромбин, а в комплексе с гепарином его активность повышается в 4000 раз [10]. Дефицит АТ обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу. Первая база данных о мутации гена АТ опубликована в 1991 г., впоследствии она претерпела некоторые изменения. В 1997 г. данная база включала уже 80 различных мутаций, приводящих только к снижению количества АТ [7]. Различают 3 типа данной формы тромбофилии. Одна из них вызывается только количественным снижением данного белка, 2-я — только качественным дефектом протеина [1], при наличии 3-го типа сохраняется нормальное количество АТ в крови, но нарушается его взаимодействие с гепарином [14].

У пациентов с дефицитом АТ III уровень данного белка обычно составляет 40–60% нормального, но возможно и более выраженное его снижение. У лиц с дефицитом антипротромбина 70% эпизодов венозных тромбозов и ТЭЛА происходят в возрасте до 50 лет, однако они редко встречаются до наступления половой зрелости [15].

Только через 15 лет после открытия дефицита АТ J. Griffin обнаружил вторую форму тромбофилии [6], которая характеризуется дефицитом еще одного естественного антикоагулянта — протеина С. Последний относится к витамин К-зависимым белкам; основной его функцией является инактивация факторов Va и VIIIa. Гомозиготный дефект данного белка несовместим с жизнью и приводит к гибели младенцев в первые дни жизни или внутриутробно [9]. Выявлено 2 типа врожденного дефицита протеина С. Один из них связан с параллельным снижением как функциональной активности, так и количества белка, другой — со снижением функциональной активности протеина С. Последний тип более труден для диагностики. В настоящее время описано более 160 различных генных нарушений, вызывающих дефект протеина С [4].

В 1984 г. С. Essmon и Р. Comp описали наследственную предрасположенность к тромбозам вследствие дефекта протеина S, являющегося кофактором протеина С. Синтез этого белка также зависит от витамина К. Гомозиготные формы дефицита протеина S несовместимы с жизнью. В 2000 г. Gandrille и соавт. определили 15 точечных мутаций и 3 типа полиморфизма, являющихся причиной дефицита протеина S [4].

В организме человека протеин S существует как в свободном, так и в связанном виде. В крови он циркулирует в комплексе с одним из белков системы комплемента. Именно свободный протеин S является кофактором протеина С. Различают несколько типов дефицита протеина S; выделяют количественное или функциональное снижение этого белка, а также уменьшение уровня только свободного протеина S.

В 1993 г. шведским ученым В. Dalback описана форма тромбофилии, которая характеризуется неспособностью крови пациента реагировать на активированный протеин С [4]. Позднее было обнаружено, что это происходило в результате генетического дефекта, отвечающего за формирование молекулы фактора V. Данная тромбофилия получила название резистентности к активированному протеину С (АПС-Р). Так как расшифровку дефектной молекулы фактора V, которая заключалась в замене аминокислоты аргинина глутамином в 506 положении, сделали в Лейдене, заболевание стали называть болезнью фактора V — Лейдена.

В настоящее время установлено, что АПС-Р является одной из самых распространенных форм тромбофилии среди европеоидов (см. табл. 2). В то же время данная форма тромбофилии редко обнаруживается у представителей монголоидной и негроидной рас. Генетический дефект АПС-Р может быть вызван и иными причинами, однако для них характерен более низкий риск тромбообразования.

Следующим этапом развития учения о тромбофилиях было открытие в 1996 г. голландскими учеными мутации гена, ответственного за формирование молекулы протромбина. S. Roort и соавт. изучили 28 семей с тромбозами. У части больных они обнаружили нуклеотидную замену гуанина аденином в позиции 20210 А II хромосомы. Дальнейшие исследования показали, что данная мутация гораздо чаще встречается у людей с эпизодами венозного и(или) артериального тромбоза в анамнезе [4]. Механизм протромботического действия протромбина 20210А до сих пор точно не установлен. Наличие мутированного протромбина сочетается с увеличением его содержания в крови почти на 25%. Мутация гена протромбина обычно встречается у представителей европеоидной расы, чаще обнаруживается у жителей Средиземноморья, несколько реже — среди населения Северной Европы.

Существенным прогрессом в понимании развития повышенной склонности организма человека к тромбообразованию стало обнаружение связи между частотой тромбозов и уровнем гомоцистеина крови. С. Falcon, Р. Mannucci (1994), М. den Heijer, Н. Blom (1995) и другие исследователи продемонстрировали роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбозов [4].

Гомоцистеин (ГЦ) — небелковая аминокислота, образующаяся в ходе метаболизма метионина. Ее внутриклеточный обмен осуществляется с помощью энзимов и зависит от витаминов, которые выступают в качестве кофакторов или ко-субстратов. ГЦ обладает способностью активировать тромбоциты, факторы свертывания, снижать активность противосвертывающей системы, ингибировать фибринолиз, вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток, дисфункцию эндотелия и усиление роста его клеток. Таким образом, гипергомоцистеинемия способствует возникновению венозных тромбозов и служит предвестником развития атеротромбоза. Данное заключение основано на результатах около 80 клинических и эпидемиологических исследований с участием более 10 тыс. пациентов.

На уровень гомоцистеина могут влиять многие факторы. Среди них — возраст, пол, диета, функция почек, курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, чрезмерная физическая нагрузка, злоупотребление кофе и алкоголем. Генетической причиной повышения уровня ГЦ в крови чаще являются мутации в генах фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), цистатионин-β-синтазы (ЦБС), метионинсинтазы. В настоящее время в гене МТГФР выявлены 9 точечных мутаций [4]. В результате снижения активности МТГФР может возникнуть легкая или умеренная гипергомоцистеинемия. Нарушения наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Важно, что витаминотерапия способна в значительной мере нормализовать уровень ГЦ даже при наличии генетического дефекта.

Открытие последних 3 форм склонности к венозным тромбозам сыграло поистине революционную роль в учении о тромбофилиях, так как позволило выявлять предрасположенность к тромбозам у большинства лиц, страдающих

данном заболеванием. В 2000 г. группа голландских ученых показала, что можно почти в 73% случаев идиопатического венозного тромбоза выявить генетический дефект, и только у 27% пациентов определить такие дефекты пока не удается.

За последние годы существенный прогресс произошел в понимании сути АФС. Первоначально данный феномен был обнаружен ревматологами у больных с системной красной волчанкой, у которых ложноположительная реакция Вассермана сочеталась с наличием неспецифического ингибитора свертывания крови, вызывающего удлинение времени свертывания крови и протромбинового времени (W. Bowie, 1963). К настоящему времени удалось установить, что причина данного феномена заключается в выработке антител к эпитопу Gly40-Arg43 домена I  $\beta_2$ -гликопротеина-I, что приводит к подавлению синтеза АТ III, усилению синтеза тромбосана, фактора активации тромбоцитов, образованию антител к протромбину, протеинам С и S.

Клиническими критериями АФС считают наличие тромбозов и нарушения беременности. Учитывают клинические эпизоды артериальных, венозных (не включая тромбоз поверхностных вен) и микрососудистых тромбозов в любом органе или тканях. Нарушения беременности включают случаи необъяснимой смерти плода без морфологических изменений, преждевременного рождения морфологически нормального ребенка при наличии у матери эклампсии, тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, случаи 3 и более необъяснимых последовательных спонтанных аборт при отсутствии анатомических, гормональных и хромосомных нарушений у матери [11].

Подтвердить наличие АФС можно с помощью лабораторных методов, которые выявляют антитела к эпитопу Gly40-Arg43 домена I  $\beta_2$ -гликопротеина-I. Если возможности обнаружить данные антитела нет, проводят определение волчаночного антикоагулянта, антител к цельному  $\beta_2$ -гликопротеину-I. При этом тесты осуществляются не менее 2 раз с интервалом не менее 12 нед [11]. Целесообразность определения антикардиолипидных антител ставится под сомнение и не поддерживается ведущими исследователями этой проблемы.

Исследования последних лет показали, что не только АФС, но и другие формы тромбофилий способны вызвать такие нарушения беременности, как невынашивание, преж-

девременные роды, рождение ребенка с низкой массой тела, развитие преэклампсии.

Нередко у лиц с ВТЭ наблюдается сочетание нескольких маркеров тромбофилии, выявляемых одновременно, что сильно увеличивает вероятность возникновения тромбоза.

По клинической картине часто трудно понять, какой формой тромбофилии страдает пациент. Там не менее заподозрить наличие тромбофилии у пациента можно при:

- фульминантной пурпуре у новорожденного или плода;
- тромбозах как глубоких, так и поверхностных вен, ТЭЛА;
- тромбозах необычных локализаций;
- образовании некрозов кожи при приеме оральных антикоагулянтов (ОАК);
- сочетании артериальных и венозных тромбозов;
- наличии повторных выкидышей или осложнений беременности;
- «тромботической» наследственности;
- повторных тромбозах без видимых причин;
- возникновении тромбозов при ситуациях, обычно легко переносимых людьми (длительные поездки, прием противозачаточных средств, беременность);
- развитии тромбозов в молодом возрасте (до 50 лет).

Следует помнить, что развитие венозных или артериальных тромбозов без явных причин, особенно в молодом возрасте, обязывает врача заниматься поисками вероятной тромбофилии. Исследования, позволяющие ее определить, не всегда доступны в связи с их относительно высокой стоимостью. Какова при этом должна быть тактика врача? После точного установления наличия венозного тромбоза с помощью объективных методик следует исключить наличие заболеваний, которые могут быть причиной тромбозов (опухоли, травмы, оперативное вмешательство и др.). После этого следует рассматривать вопрос о проведении диагностических тестов для исключения врожденных тромбофилий (табл. 3).

Членов семей с тромботической наследственностью без клинической симптоматики тромбозов обязательно необходимо тестировать на носительство тромбофилии, так как при возникновении ситуаций, связанных с высоким риском развития ВТЭ (длительный авиаперелет, плановая хирургическая операция, прием оральных контрацептивов или гор-

Таблица 3

**Диагностические тесты для выявления тромбофилии**

Форма тромбофилии	Лабораторные тесты
Резистентность к активированному протеину С	Выявление генетического маркера – мутации фактора Лейдена
Дефект протромбина 20210А	Обнаружение мутации протромбина в позиции 20210А
Гипергомоцистеинемия	Определение мутации гена МТГФР, ЦБС и плазменного уровня гомоцистеина
Дефицит протеина С	Оценка активности протеина С; если его активность низка – определение уровня антигенов протеина С. Терапия ОАК – отношение антигена протеина С к уровню витамин К-зависимых факторов (фактор VII)
Дефицит протеина S	Определение активности протеина S; если его активность низка – оценка уровня антигенов протеина S, при их нормальном уровне – определение С4в-связывающего протеина. Терапия ОАК – отношение антигена протеина S к уровню витамин К-зависимых факторов (фактор VII)
Дефицит АТ III	Оценка активности АТ III; если его активность низка – определение уровня антигенов АТ III
АФС	Антитела к эпитопу Gly40-Arg43 домена I $\beta_2$ -гликопротеина-I, волчаночный антикоагулянт, антитела к цельному $\beta_2$ -гликопротеину-I типов IgG или IgM

мональная заместительная терапия), вероятность развития тромбозов у них очень высока.

За последние годы в области изучения тромбофилий произошли важные события. Наряду с выявлением новых факторов, способных стать причиной повышенной склонности организма к внутрисосудистому образованию кровяных сгустков (тромбов), проведены исследования по оценке значения тромбофилий не только для всего человечества, но и для каждого пациента, что приобретает особую важность для практического врача.

### Литература

1. Ambruso D., Leonard B., Bies R. et al. Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecule // *Blood*. – 1982; 60: 78–83.
2. den Heijer M., Koster T., Blom H. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* – 1996; 334: 759–762.
3. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // *Thromb. Diath. Haemorrh.* – 1965; 13: 576–300.
4. Foy P., Moll S., Thrombophilia: Update Current Treatment Options in *Cardiovascular Medicine*, 2009, 11: 114–128.
5. Furie B. Mechanisms of thrombus formation // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 359: 938–949.
6. Khan S., Dickerman J. Hereditary thrombophilia // *Thrombosis Journal*. – 2006; 4: (15): 1–17.
7. Lane D., Bayston T., Olds R. et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis // *Thromb. Haemost.* – 1997; 77: 197.
8. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis // *Nature*. – 2008; 451: 914–918.
9. Marlar R. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S // *Thromb. Haemost.* – 1989; 61: 529–531.
10. Patnaik M. Inherited antithrombin deficiency: a review // *Haemophilia*. – 2008; 14: 1229–1239.
11. Rand J. The antiphospholipid syndrome *Hematology 2007*. American Society of Hematology Education program Book. – 2007. – P. 136–143.
12. Rosendal F., Reitsma P. Genetics of venous thrombosis JTH, State of the art XXII Congress of the international society of thrombosis and haemostasis. – 2009. – P. 301–304.
13. Rosove M. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients // *Ann. Intern. Med.* – 1992; 117: 303–308.
14. Tait R., Walker I., Perry D. et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population // *Br. J. Haematol.* – 1994; 87: 106–112.
15. Thaler E., Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: Prentice CRM, editor. *Clinics in Haematology*. Saunders London. – 1981. – V. 10. – P. 369.

### THROMBOPHILIA

Professor I. Bokarev, MD; L. Popova, Candidate of Medical Sciences  
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

*Vascular thrombosis is a leading cause of death in the modern world. Congenital predisposition to thrombogenesis, namely thrombophilia, plays a large role in the development of venous thromboses and pulmonary thromboembolism. The diagnosis of this pathology is of paramount importance in the prevention and treatment of venous thromboses.*

**Key words:** venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, thrombophilia.

## МЕДЛЕННОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ АУТОИММУННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВЗРОСЛЫХ

Е. Пекарева, Т. Никонова, кандидат медицинских наук,  
Эндокринологический научный центр, Москва  
E-mail: pekarevaev@mail.ru

*В статье рассматривается место в классификации сахарного диабета латентного аутоиммунного диабета взрослых, при котором для компенсации углеводного обмена в начальном периоде заболевания не требуется назначение инсулина. Представлены также диагностические критерии и тактика ведения больных.*

**Ключевые слова:** аутоиммунный диабет, классификация, функция β-клеток, лечение.

В клинической практике диагностика различных типов сахарного диабета (СД) основывается на фенотипических и клинических характеристиках и не вызывает трудностей. Традиционно считается, что СД типа 1 (СД1) развивается у молодых пациентов и характеризуется острым началом с развитием кетоацидоза и быстро ухудшающимся состоянием больного. СД типа 2 (СД2) чаще встречается у полных пожилых больных, при этом компенсация углеводного обмена достигается обычно соблюдением диеты и применением пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Классический вариант СД1 в большинстве случаев обусловлен аутоиммунным поражением β-клеток; аутоантитела, выявляемые у пациентов, считают маркерами аутоиммунного процесса. Однако при развитии заболевания в возрасте 30–45 лет, нетипичной клинической картине СД (например, у худых больных, у пожилых пациентов с кетонурией), ранней неэффективности ПССП различия не всегда очевидны и встает вопрос о типе СД [13, 18].

Большинство пациентов с дебютом заболевания во взрослом возрасте страдают СД2. Однако СД1 может развиваться в любом возрасте и встречается у взрослых пациентов значительно чаще, чем считалось ранее. До сих пор нет надежных маркеров для определения типа СД, и выявляемый у взрослых пациентов СД часто расценивается как СД2. Однако отечественные и зарубежные исследователи обнаружили, что у 10–46% пациентов с клинической картиной СД2 выявляются положительные титры аутоантител. При наблюдении за этой группой больных оказалось, что инсулинотерапию им назначают раньше, чем пациентам с отрицательными титрами аутоантител [1, 10, 20, 22]. Для такого варианта течения СД был предложен термин «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA) – медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых [20, 23]; известны и другие его названия: СД1.5, СД с поздним аутоиммунным началом.

LADA – термин, описывающий пациентов с фенотипом СД2, у которых, несмотря на наличие аутоантител при диагностике заболевания, дисфункция β-клеток развивается медленно. Эпидемиологические исследования показали, что к LADA относится 2–12% всех случаев СД [3, 12].