

СКРИНИНГ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ

1. Показания для проведения генетического исследования с целью верификации наследственной тромбофилии:

- пациентов с ТЭЛА, независимо от пола или возраста
- мужчины < 70 лет с рецидивирующими тромбозами глубоких вен
- женщины < 50 лет с рецидивирующими тромбозами глубоких вен
- женщины детородного возраста с семейным анамнезом тромбозов или тромбофилии
- пациенты с недавно диагностированным антифосфолипидным с венозным или артериальным тромбозом
- возраст ≤ 50 лет с тромбозом
- тромбоз с нетипичной локализацией (мезентериальный, селезеночный, порталный, печеночный, мозговой)
- родственник первой степени с тромбозом (особенно, если в возрасте ≤ 50 лет)
- тромбоз во время беременности
- тромбоз на фоне приема пероральных противозачаточных препаратов

Проведение скрининга для наследственных тромбофилий не рекомендуется

- скрининг не затрагивает тактику лечения пациентов с венозным или артериальным тромбозом или беременностью.
- Скрининг не влияет на продолжительность антикоагулянтной терапии у большинства пациентов с острым венозным тромбозом
- Имеющиеся в настоящий момент систематические обзоры не выявляют выгоды скрининга.

Недостаточно доказательств клинической эффективности и рентабельности тестирования на тромбофилию у пациентов с впервые возникшим венозным тромбозом:

- основано на систематическом обзоре
- никакие адекватные исследования рентабельности не проводились

Перечень возможных исследований:

1. G1691A гена V фактора свертывания крови
2. G20210A гена протромбина
3. C677 гена MTHFR
4. A66G гена MTRR
5. G1258A гена MTHFD
6. 675 4G/5G гена PAI
7. T1565C гена GPIIa
8. 7261 A-CY
9. 7841 A-VK



Перечень обязательных исследований:

- Общий анализ крови
- АЧТВ (АЧТВ+АФ ПВК)
- Тромбиновое время
- Протромбиновый комплекс (протромбин+МНО)
- Фибриноген
- Антитромбин II
- I Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ)
- Д-димер
- Агрегация тромбоцитов (с универсальным индуктором агрегации)
- Протеин С
- Определение волчаночного антикоагулянта

Термином «**наследственная (врождённая) тромбофилия**» обозначают предрасположенность к тромбозу вследствие генетических дефектов противосвертывающей (антикоагулянтной и фибринолитической) и свертывающей системы крови.

Код по МКБ-10:

D 68.2 Наследственный дефицит других факторов свертывания;

O99.1 Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Варианты генов системы гемостаза делятся на более частые и редкие. Традиционно считается, что более частые варианты генов, предрасполагающие к развитию тромбозов - это соответствующие полиморфизмы генов MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы), протромбина, PAI-I, фактора V (лейденская мутация).

Самая частая причина высокого риска тромбоза, обусловленного генетическими нарушениями, — резистентность фактора V к активированному протеину С. Лейденовскую мутацию фактора V отмечают у 15% населения Южной Швеции, у 1–10% жителей в различных регионах Франции. В то же время этого заболевания нет в Японии, среди местного населения Азии, Африки и Америки. Лейденовская мутация встречается у 21.4 % пациента с рецидивирующим венозным тромбозом и связана с OR 1.41 (95%-ый CI 1.14-1.75). OR развития тромбозов у гетерозиготных носителей "лейденовской" мутации колеблется от 3 до 15, а у гомозиготных носителей риск возникновения венозных тромбозов достигает 50-100.

Мутацию гена протромбина обнаруживают примерно у 2–5% здорового населения. Распространенность этой патологии в Южной Европе составляет 3%, в Северной Европе — 1,7%. Мутация гена протромбина чаще обнаруживается у жителей Средиземноморья и несколько реже среди населения Северной Европы.

Особенно неблагоприятным прогностическим фактором развития тромбозов является сочетанное носительство обеих рассмотренных выше мутаций, поскольку в этом случае относительный риск тромбоза возрастает в несколько раз по сравнению с индивидами-носителями изолированных мутаций.

Вторым по клинической значимости генетическим дефектом, приводящим к тромбофилии, является мутация в гене FII (протромбина). Мутация гена G20210A встречается у 9.7 % пациентов и связана с OR 1.72 (95%-ый CI 1.27-2.31) для рецидивов тромбозов.

Дисфибриногенемии — генетические нарушения строения молекулы фибриногена, наследуемые в основном аутосомно-доминантно.

Важное место среди причин генетической тромбофилии занимают генетические дефекты факторов антикоагулянтной и фибринолитической систем. Частота гетерозиготного носительства дефекта протеинов C и S в популяции варьирует от 28 до 63 случаев на 1 млн. Наследственный дефицит антитромбина, который наследуется аутосомно-доминантно, отмечают с частотой 200–500 случаев на 1 млн населения. Наследственные дефекты фибринолиза выявляют у 2–3% молодых пациентов с необъяснимыми тромбозами глубоких вен.

Достоверных данных по частоте мутаций среди населения России нет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Мутация фактора V (лейденовская мутация)
2. Мутация - 20210A в гене протромбина.
3. Полиморфизм 455- /A в гене фибриногена.
4. Наследственный дефицит протеина C
5. Наследственный дефицит протеина S
6. Наследственный дефицит антитромбина III
7. Полиморфизм C677T в гене N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы
8. Мутация гена цистатион(он) β-синтетазы.
9. Полиморфизм PA1/A2 в гене - pIIIa.
10. Наследственный дефицит tPA.
11. Полиморфизм 4- /5- в гене PAI-1.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

- Мутацию гена фактора V (лейденовская мутация), приводящую к резистентности к активированному протеину C, считают наиболее частой причиной высокого риска тромбоза, обусловленного генетическими аномалиями. Данная мутация заключается в аминокислотной замене в молекуле фактора V в том месте, где происходит расщепление молекулы активированным протеином C. При эпизодах венозной тромбоэмболии у беременных данную патологию обнаруживают в 43,7% случаев (в контрольной группе — 7,7%). При сочетании мутации гена фактора V и гипергомоцистеинемии риск тромбоза увеличивается в 10–20 раз. Замедленная деградация фактора Va приводит к стабилизации протромбиназного комплекса (фактор Ха — фактор Va — фосфолипиды — ионы кальция) и увеличивает скорость образования тромбина. Резистентность к активированному протеину C обнаруживают у 78% женщин с венозными тромбозами при беременности, при этом лейденовскую мутацию отмечают лишь в 46%.

Причиной развития резистентности в остальных случаях, видимо, бывают другие мутации (Кембридж и Гонконг).

- Мутация протромбина - 20210A — вторая по частоте причина повышенного риска тромбообразования, обусловленного генетическими нарушениями. При ней почти в 90% случаев выявляют повышенный уровень протромбина (как правило, выше 115%). Риск развития

тромбоэмболии при наличии этой мутации возрастает в 3 раза, а у женщин с тромбоэмболическими осложнениями её обнаруживают в 16,9% случаев (в контрольной группе — у 1,3%). Частота комбинации лейденской мутации гена фактора V и мутации гена протромбина у женщин с тромбоэмболическими осложнениями составляет 9,3% (в контрольной группе не отмечают). Наличие одновременно двух и более мутаций приводит к повышению риска тромбоза почти в 100 раз.

- Синдром «липких тромбоцитов» — третья по частоте причина повышенного риска тромбообразования, обусловленного генетическими нарушениями. Заболевание связано с повышенной чувствительностью рецепторов тромбоцитов к индукторам агрегации. В развитии осложнений имеет значение стресс, сопровождающийся выбросом адреналина и активацией тромбоцитов. Полиморфизм гена A1/A2 рецептора тромбоцитов к гликопротеину IIb/IIIa, по данным мета-анализа, приводит к незначительному (на 5–10%) увеличению риска тромбоза коронарных артерий. Риск развития тромбоза глубоких вен у лиц-носителей аллеля PA2 (HPA1b) возрастает в 1,8 раза.

- Большинство случаев значительной гипергомоцистеинемии (90–95%) обусловлено гомозиготным дефицитом цистатион(он) β-синтетазы, приводящим к нарушению трансформации гомоцистеина в цистатионин. В 5–10% случаев значительная гипергомоцистеинемия обусловлена врождённым нарушением превращения гомоцистеина в метионин в результате гомозиготного дефицита N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы, обнаруживаемого с частотой 0–1,4%. Выявлена значительная связь между гипергомоцистеинемией и сосудистыми тромбозами различной степени выраженности (относительный риск возникновения венозного тромбоза составляет 2,5).

- Наследственный дефицит протеина C диагностируют у 10% больных с ТЭЛА и тромбозами глубоких вен. В настоящее время описано свыше 160 различных мутаций протеина C. В результате генетического дефекта протеина C нарушается основная функция активированного протеина C (кливаж (расщепление) фактора Va и фактора VIIIa, в результате которого происходит инактивация протромбиназы), что приводит к повышенному тромбообразованию. У гомозиготных носителей наследственного дефицита протеина C отмечают неонатальную фулминантную пурпуру. Данное состояние рефрактерно к терапии гепарином или антиагрегантами и чаще заканчивается фатально. Содержание протеина C у гетерозиготных носителей составляет 30–60% от нормального. Частота тромбозов во время беременности при дефиците протеина C составляет 7%, а в послеродовом периоде — 19%.

- Наследственный дефицит протеина S был описан в 1984 г. У гетерозиготных носителей дефицит протеина S проявляется тромбозами глубоких вен, артериальными тромбозами, ТЭЛА, однако риск развития этих осложнений значительно ниже, чем при дефиците антитромбина или протеина C. У гомозиготных носителей развивается неонатальная фулминантная пурпура. Риск тромбозов при беременности при наличии дефицита протеина S достигает 6%, при сопутствующем дефиците протеина C — 3–10%, а в послеродовом периоде — 7–22% и 7–29% соответственно.

- Наследственный дефицит антитромбина описали в 1965 г. У 3–8% пациентов с ТЭЛА, тромбозами глубоких вен обнаруживают дефицит антитромбина. Частота развития тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде при дефиците антитромбина составляет 18 и 33% соответственно. Риск тромбозов увеличивается при снижении биологической активности антитромбина до 50–70% в результате нарушения основной функции антитромбина — инактивации тромбина и большинства других факторов свертывания крови.

- Наследственные дефекты фибринолиза. Дефицит плазминогена обнаруживают у 2–3% молодых пациентов с тромбозами глубоких вен. Венозные тромбозы и ТЭЛА развиваются при активности плазминогена ниже 40% от нормы.

Наиболее частой генетически обусловленной причиной нарушения функций фибринолитической системы служит увеличение содержания PAI-1 в результате гомозиготного носительства аллеля 4-

, что сопровождается повышением риска коронарных нарушений в 1,3 раза и способствует осложнённому течению беременности и послеродового периода.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К ситуациям повышенного риска развития тромбозов на фоне врожденной тромбофилии относятся оперативные вмешательства, травмы, и, в особенности, ортопедические операции. Риск венозных тромбоэмболических осложнений в последнем случае в первую очередь ассоциирован с FV Лейдена, G20210A мутацией гена протромбина, повышенным уровнем FVIII. В то же время связи дефицита антитромбина III, полиморфизма C677T метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемии у хирургических пациентов с увеличением опасности развития ОВТ достоверно не выявлено.

Из сопутствующей патологии, способствующей развитию тромбозов, первое место принадлежит онкологическим заболеваниям. Венозные тромбозы являются частым осложнением у пациентов, больных раком, независимо от возраста и пола. Наибольший риск отмечают у онкогематологических больных, при раке легких и желудочно-кишечного тракта. В то же время, по данным ряда исследователей, в этой группе пациентов среди носителей мутации Лейдена и G20210A мутации гена протромбина риск развития тромбоза выше в 12 раз.

Клиническими проявлениями наследственной тромбофилии служат тромбоэмболические осложнения в молодом возрасте, венозные тромбозы у лиц без видимых факторов риска (травма, операция, длительная иммобилизация), артериальные тромбозы, атипичная локализация тромбозов (мезентериальные, каротидные, в головном мозге), тромбозы мелких вен кожи, мигрирующие и рецидивирующие тромбозы, инсульты и инфаркты в молодом возрасте, тромбозы на фоне приёма гормональных контрацептивов и при беременности. Физиологические изменения в системе гемостаза, предрасполагающие к гиперкоагуляции, способствуют манифестации врождённых тромбофилий при беременности. У беременных с врождённой тромбофилией чаще отмечают привычное невынашивание беременности, преждевременные роды, хроническую плацентарную недостаточность и гипотрофию плода, гестоз, HELLP-синдром, ПОНРП, послеродовые и послеоперационные тромбоэмболические и гнойно-септические осложнения.

ДИАГНОСТИКА

АНАМНЕЗ

При сборе анамнеза обращают внимание на семейный характер заболевания, ранний возраст появления симптомов, связь выраженности клинической картины с травмами, операциями, менархе, приёмом оральных контрацептивов и беременностью.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Особенностей нет.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заподозрить тромбофилию можно на основании результатов общепринятых коагулологических тестов. Характерные признаки:

- Гиперфибриногенемия.
- Укорочение коагуляционных тестов, активированное время рекальцификации, АЧТВ.
- Тромбоцитопения, увеличение индуцированной агрегации тромбоцитов (с АДФ, адреналином).
- Повышение содержания β -тромбоглобулина, фактора IV тромбоцитов в крови.
- Уменьшение уровня антитромбина и протеина С в крови.
- Снижение концентрации плазминогена, тканевого активатора плазминогена, увеличение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа в крови.
- Увеличение содержания маркёров дисфункции эндотелия (фактора фон Виллебранда,

фибронектина и др.) в крови.

- Микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Для диагностики тромбофилии рекомендовано также исследование её прямых маркёров в крови: комплекса тромбин—антитромбин, F 1+2 фрагментов протромбина, продуктов деградации фибрина и фибриногена, D-димера, плазмин— α 2-антиплазминового комплекса, внутрисосудистой и спонтанной агрегации тромбоцитов.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инструментальные исследования назначают при развитии осложнений. При тромбозах глубоких вен нижних конечностей, тромбозах вен таза, ТЭЛА необходимо: [УЗИ](#) в доплеровском режиме, рентгенологическое исследование лёгких, ангиопульмонография, ЭКГ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Самой частой причиной приобретённой тромбофилии бывает антифосфолипидный синдром (АФС) — симптомокомплекс, включающий наличие антифосфолипидных АТ, артериальных и венозных тромбозов, невынашивание беременности, иммунную тромбоцитопению и/или неврологические расстройства. Тромбофилическое влияние антифосфолипидных АТ обусловлено нарушением функционирования противосвертывающей системы: повреждениями в системе протеина С, вытеснением аннексина V с поверхности клеточной мембраны эндотелия и синцитиотрофобласта, нарушением образования тканевого активатора плазминогена, повреждением мембран эндотелия и индукцией синтеза тканевого фактора, снижением активности антитромбина, подавлением образования простаглицлина эндотелием и изменением функционального состояния тромбоцитов.

Приобретённый дефицит протеина С и антитромбина может возникнуть при ДВС-синдроме, заболеваниях печени вследствие дефицита витамина К, при инфекциях, злокачественных новообразованиях, гемолитико-уремическом синдроме.

Показания к консультации других специалистов

При подозрении на врождённые нарушения системы гемостаза показана консультация гематолога, а при подтверждении диагноза — диспансерное наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА:

1. [American College of Chest Physicians \(ACCP\) guidelines on antithrombotic and thrombolytic therapy \(Eighth Edition\)](#) for complete summary
2. American Society of Plastic Surgeons evidence-based patient safety advisory on blood dyscrasias can be found in [Plast Reconstr Surg 2009 Oct;124\(4 Suppl\):82S](#) or at [National Guideline Clearinghouse 2010 Sep 20:15321](#)
3. French Group on Haemostasis and Thrombosis/French Society of Vascular Medicine consensus guideline on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease can be found in [J Mal Vasc 2009 May;34\(3\):156](#) [English, French]
4. British Committee for Standards in Haematology guideline on testing for heritable thrombophilia can be found in [Br J Haematol 2010 Apr;149\(2\):209](#)
5. American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic and Thrombolytic therapy (8th Edition) recommendations on venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy can be found in [Chest 2008 Jun;133\(6 Suppl\):844S](#) or at [National Guideline Clearinghouse 2009 Feb 16:12966](#)