

# Генетические основы тромбозов — наследственные тромбофилии. Диалог Биолога и Клинициста

**Сироткина О.В., Вавилова Т.В.**

*Национальный медицинский исследовательский  
центр им. В.А. Алмазова*





# Структура трансляционного цикла

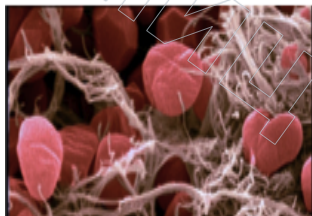
The diagram illustrates the structure of the translational cycle, showing the flow from clinical problem to clinical application. It includes the following components and steps:

- Клиническая проблема** (Clinical problem): Represented by an illustration of a doctor and a patient, with a question mark above them.
- Научные исследования** (Scientific research): Represented by an illustration of a mouse, flasks, and a microscope.
- Оптимизация** (Optimization): A central label indicating the iterative process between research and clinical application.
- Внедрение (лекарство, технология)** (Implementation (drug, technology)): Represented by an illustration of a medicine bottle and pills.
- Оценка результата** (Evaluation of results): Represented by an illustration of a patient in bed.

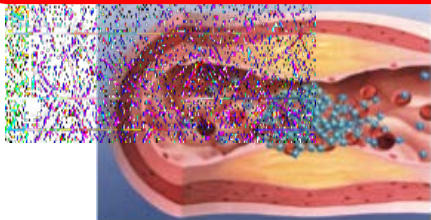
The cycle flows from **Клиническая проблема** to **Научные исследования**, then to **Внедрение (лекарство, технология)**, followed by **Оценка результата**, and finally back to **Клиническая проблема** via an arrow from the patient in bed. The **Оптимизация** process is shown as a feedback loop between **Научные исследования** and **Внедрение (лекарство, технология)**.



# Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с патологией гемостаза



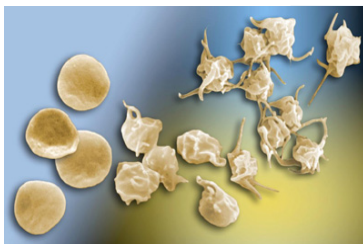
*Венозные тромбозы:*  
ТГВ и/или ТЭЛА



*Артериальные тромбозы:*  
ОКС, ИИ, критическая ишемия  
нижних конечностей



*Внутрисердечное  
тромбообразование:*  
фибрилляция предсердий, ИКС



*Нарушения микроциркуляции:*  
диабет, патология беременности

# Что такое «наследственная тромбофилия»?

# Что подразумевается под термином «тромбофилия»?

- \* ...необъяснимая тенденция к тромботическим эпизодам, главным образом, артериальным (*Nygaard, Brown, 1937*)
- \* ...увеличен риск тромбоза из-за наследственного дефицита антитромбина (*Egeberg, 1965*)
- \* ...состояние с или без клиники тромбоза, есть доказательства активации тромбоцитов и/или системы свертывания (*Rosenberg, 1978*)
- \* ...увеличен риск тромбоэмболических проявлений, основной фактор риска — нарушения гемостаза, включая фибринолиз (*Lechner, 1983*)

1995 г. ВОЗ и ISTH

***Наследственная тромбофилия —***

необычная склонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейным анамнезом, со степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору, и с эпизодами рецидивов тромбозов.

ACCP (Американская коллегия торакальных врачей)

Chest, 2008;133:71-109

***Тромбофилия —***

наличие одного или более следующих признаков: дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, APC-резистентность, *лейденская мутация фактора V (FVLeiden), мутация гена протромбина G20210A*, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела.

# МУТАЦИЯ = ТРОМБОФИЛИЯ?

# Гены, ассоциированные с тромботическими эпизодами

## Факторы:

- \* Антитромбин
- \* Протеин С
- \* Протеин S
- \* Фактор V
- \* Протромбин

- \* Дисфибриногенемия
- \* Гипергомоцистеинемия
- \* Фактор VIII
- \* Фактор XII

- \* Ингибитор активатора плазминогена 1 типа

## Гены:

- \* *AT 3 или SERPINC1*
- \* *PROC*
- \* *PROS1*
- \* *F5 (F V)*
- \* *F2 (F II)*

- \* *FGA, FGB, FGG*
- \* *MTHFR*
- \* *F8*
- \* *F12*

- \* *PAI-1*

**1965 год — впервые описана семья с наследственным дефицитом антитромбина (Egeberg, Thromb Diath Haemorrh 1965;13:516-530)**

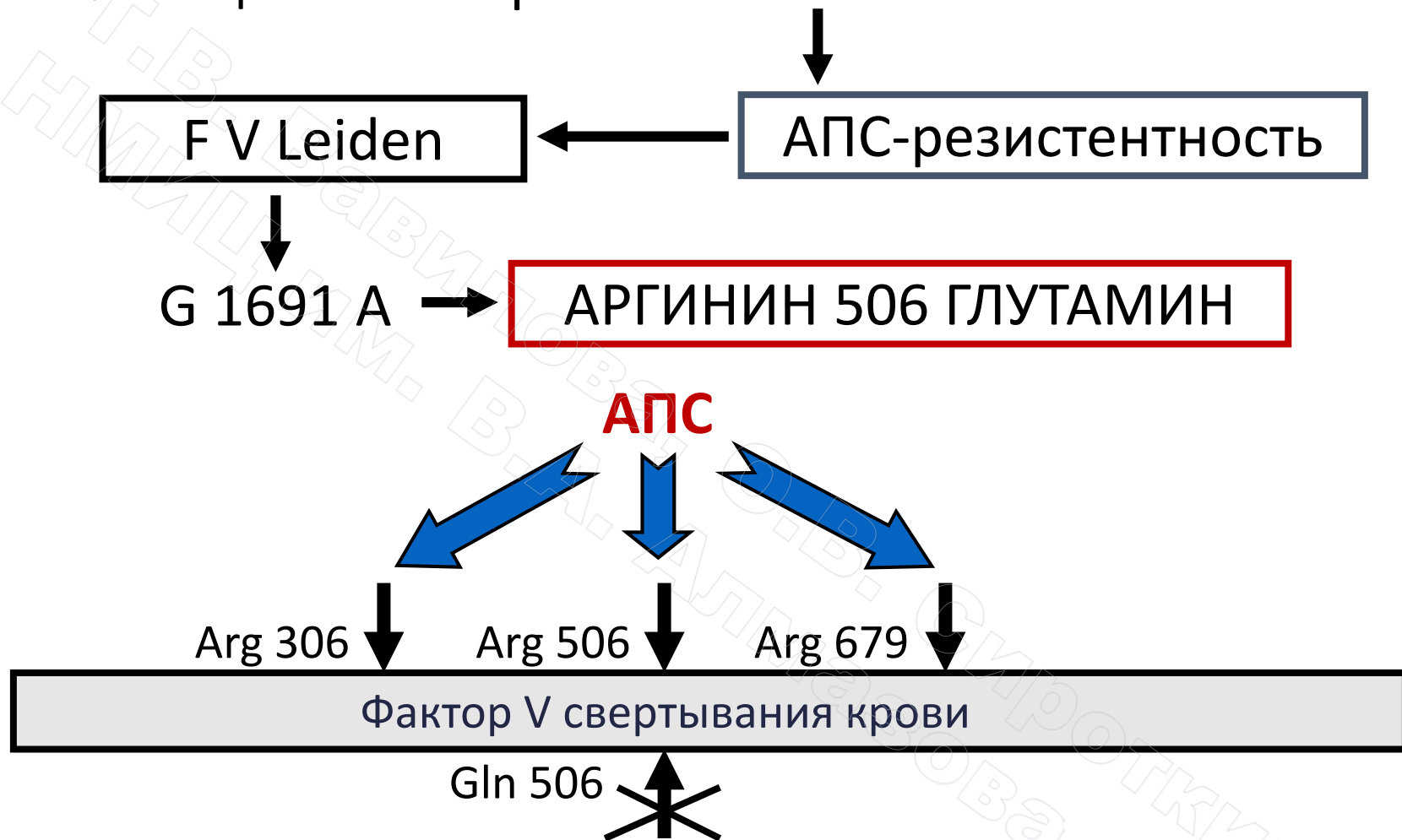
**Начало 80-х годов — определены еще две причины наследственной тромбофилии — дефицит протеина C и протеина S (Griffin et al, J Clin Invest 1981;68(5):1370-1373; Comp et al, J Clin Invest 1984;74(6):2082-2088)**

***Причина дефицита — мутации гена!!!***

**Частота мутаций в популяции — 0.02% для антитромбина и 0.2%-0.4% для протеина C**

**Наследственные дефициты естественных антикоагулянтов определяются у 1%-3% пациентов с тромбозами (Rosendaal, Thromb Haemost 1999;82(2):610-619)**

40-60% пациентов с тромбозом

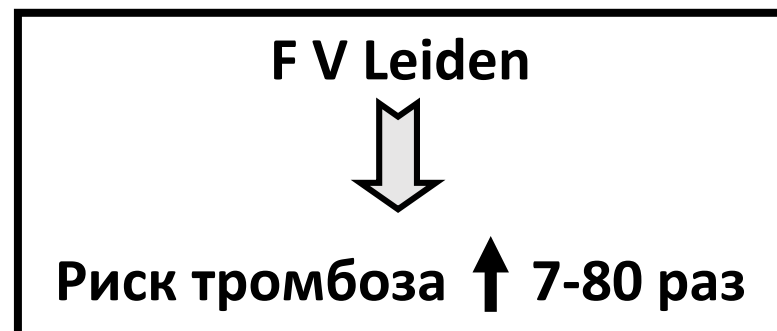


### **Частота F V Leiden:**

В европейских популяциях — 2-7%

Северо-Запад России — 3%

У пациентов с тромбозами — до 20%



### **АПС-резистентность**

Повышение уровня фактора VIII

Антифосфолипидные антитела

Оральные контрацептивы

Беременность

Гипергомоцистеинемия

Дефицит фосфолипидных  
компонентов плазмы крови

95% — F V Leiden

***G/A 20210 3' — нетранслируемый регион гена протромбина (F2)***



**Накопление м-РНК и увеличение синтеза белка**



**Уровень протромбина в крови увеличивается на 50%**



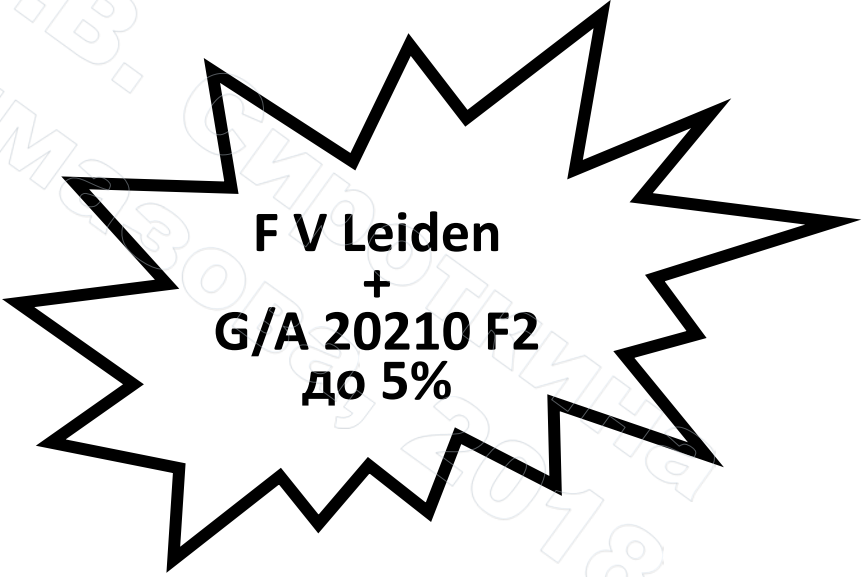
**Риск развития тромбоза увеличивается в 4-10 раз**

***Частота G/A 20210 F2:***

**В европейских популяциях — 1-4%**

**Северо-Запад России — 2%**

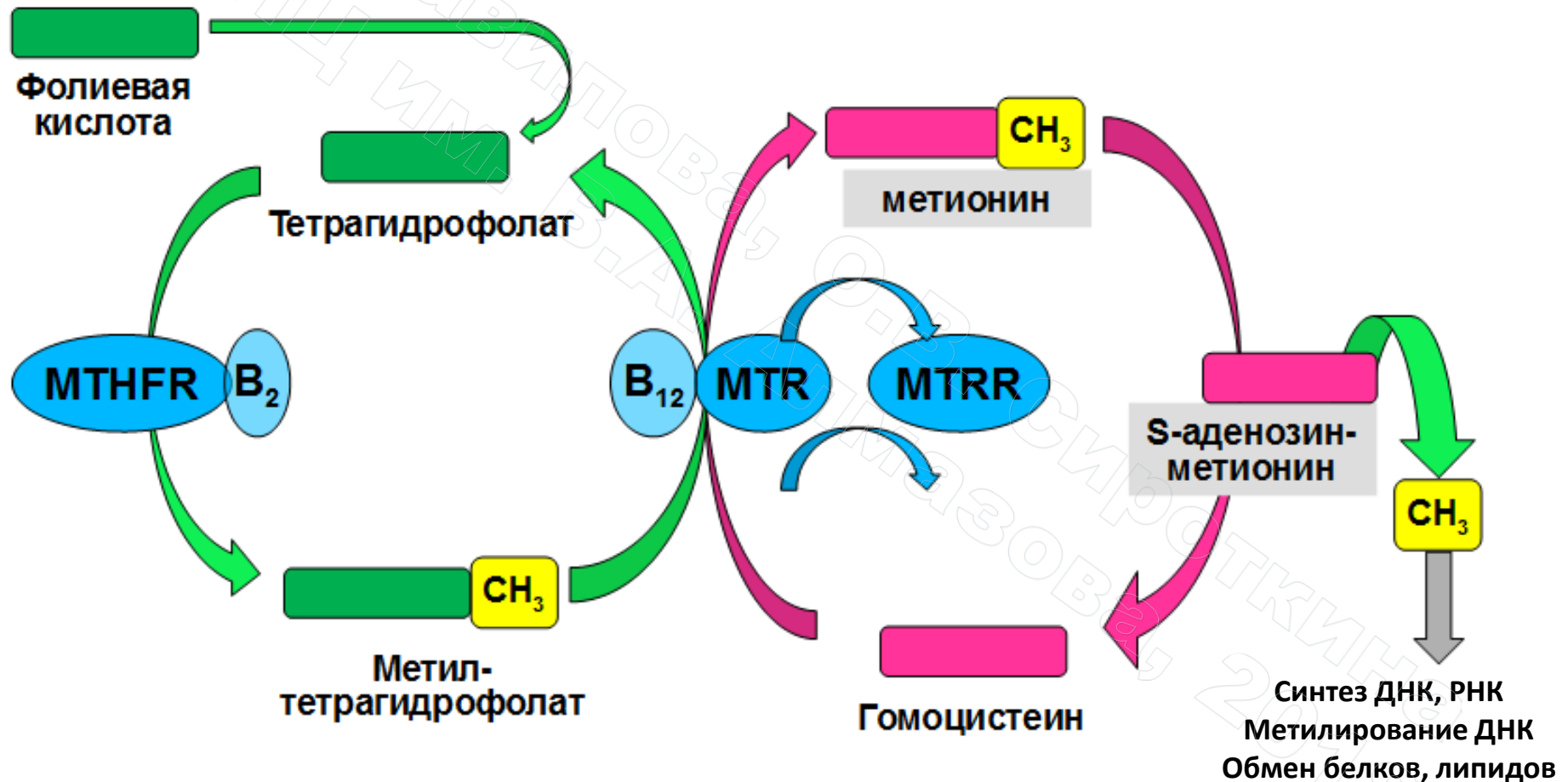
**У пациентов с тромбозами — до 20%**



**F V Leiden  
+  
G/A 20210 F2  
до 5%**

Уровень гомоцистеина  
под генетическим  
контролем?

# Обмен гомоцистеина



# ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

\* C677T MTHFR

\* A1298C MTHFR

МЕТИЛЕН-  
ТЕТРАГИДРОФОЛАТ РЕДУКТАЗА

\* A2756G MTR

МЕТИОНИН-СИНТАЗА

\* A66G MTRR

МЕТИОНИН-СИНТАЗА-  
РЕДУКТАЗА

GWAS (genome-wide associated study)

Ген MTHFR локализован на хромосоме 1 (1p36.3),  
идентифицирован в 1993 г.

Известно около 20 мутаций гена MTHFR  
снижающих активность фермента на 80-95%

**C677T MTHFR — Ala222Val**

Активность  
фермента снижена  
на 50%

*Частота C677T MTHFR:*

*Африка — 5%*

*Евразия — 40%*

*Европа — 19% (Англия) — 55% (Испания)*

*Северо-Запад России — 25%*

*г. Томск — 32%*

F V Leiden  
+  
C677T MTHFR

# Методы измерения гомоцистеина

- Высокоэффективная жидкостная хроматография
- Иммуноферментный анализ
- Биохимический анализ

## Преаналитические условия:

- Строго натощак
- Пробирка с ЭДТА
- Быстрое выполнение исследования

# Причины гипергомоцистеинемии

Возраст и пол	Увеличение с возрастом, выше у мужчин
Образ жизни	Кофе, Курение, Алкоголь Низкая физическая активность, Стресс
Питание	↓ Потребления B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , B <sub>1</sub> (фолиевая кислота), белков ↑ Потребления метионина Вегетарианство Избирательное питание
Лекарства	Антидиабетические, антиэпилептические препараты, КОКи
Ферментативная недостаточность	CBS, MTHFR (генетические причины)
Заболевания	Почечная и печеночная недостаточность Синдром малабсорбции Диабет, Рак, Гипотиреоз Лимфоцитарная лейкемия

# Гипергомоцистеинемия — последствия и ассоциированные клинические состояния

McCully KS and Wilson RB. **Homocysteine theory of arteriosclerosis.** Atherosclerosis 22: 215–227, 1975.

- Независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий и ТЭО
- Репродуктивные потери
- Преэклампсия
- Отслойка нормально расположенной плаценты
- Гипотрофия плода
- Нарушение формирования нервной трубки — пороки развития

# Показания к измерению и частота определения гомоцистеина

- При значениях ГЦ выше 40 мкмоль/л внутрииндивидуальная вариабельность — 25% через 4-8 месяцев и 35% через 2 года (Den Heijer M. et al., 2005).
- Однократное определение уровня ГЦ может не отражать его истинную последующую концентрацию.
- Показания к измерению:
  - Поиск гематологических рисков тромбозов
  - Прогнозирование течения атеросклероза
  - Прогнозирование осложнений беременности
  - Оценка фолатного статуса
- Частота определения
  - Исходно, через один месяц после начала терапии
  - При беременности — один раз в триместр
  - Долгосрочно — 1 раз в 6 месяцев в зависимости от исходного уровня и коррекции
- Гомоцистеин
  - Имеет значение только фенотип — повышение уровня гомоцистеина — на сколько?
  - Генетический анализ на полиморфизм генов фолатного цикла не может расцениваться однозначно — необходимо определение концентрации гомоцистеина
  - Точные пределы значимого повышения не установлены

Как проявляется  
«наследственная  
тромбофилия»?

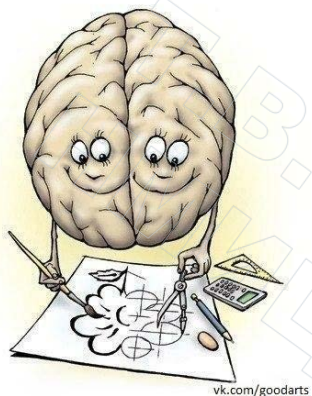
# Клиническая манифестация наследственной тромбофилии

- \* Венозный тромбоз эмболизм (ТГВ, ТЭЛА, венозный тромбоз необычной локализации)
- \* Осложнения беременности (синдром потери плода)
- \* Острые нарушения артериального кровообращения (ОКС, ОИИ, ТИА)

# Мультифакторная природа ВТЭ

Факторы	Дефицит АТ, РС, PS	F V Leiden (гетеро-)	F II G20210A (гетеро-)	F V Leiden (гомозиготы)
% ВТЭ/в год	1,5	0,5	0,4	1,8
Хирургия, травма (%/эпизод)	8,1	1,8	1,6	-
Беременность	4,1	2,1	2,3	16,3
ОК (%/год)	4,3	0,5	0,2	-

# Генетическое тестирование — когда, кому, зачем?



Назначая анализ и интерпретируя его,  
всегда нужно помнить и о том,  
что его читает больной

Оценка  
и применение



Мунк, 1893

# Польза и риски генетического тестирования

Varga E, 2007

## «ЗА»

- Осознание опасности и изменение образа жизни
- Настороженность относительно симптомов заболевания
- Помощь в принятии правильных решений в ситуациях риска
- Улучшение профилактики, особенно в ситуациях риска
- Улучшение психологического статуса — чувство защищенности

## «ПРОТИВ»

- Усиление тревоги, стресса, паранойи
- Отказ от изменения образа жизни (фатализм)
- Риск беременности при отмене КОК
- Возможность генетической или страховой дискриминации

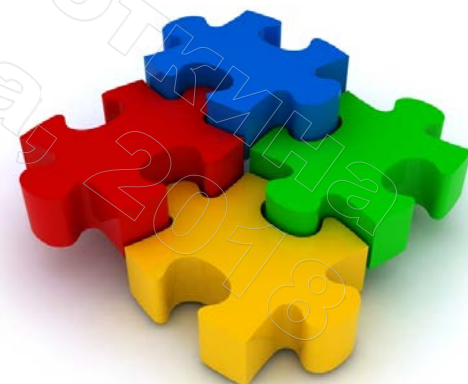
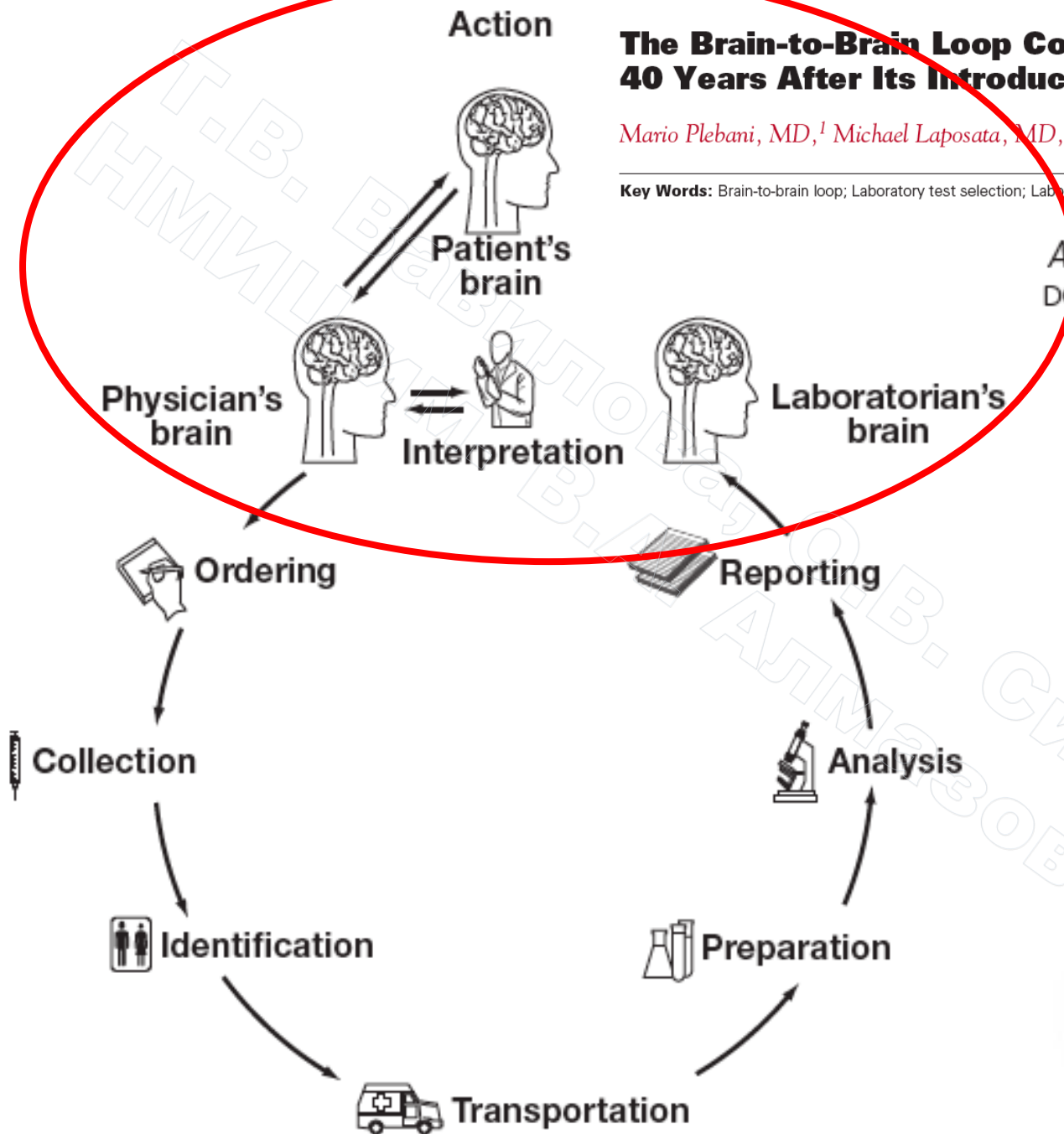
# The Brain-to-Brain Loop Concept for Laboratory Testing 40 Years After Its Introduction

Mario Plebani, MD,<sup>1</sup> Michael Laposata, MD, PhD,<sup>2</sup> and George D. Lundberg, MD<sup>3</sup>

**Key Words:** Brain-to-brain loop; Laboratory test selection; Laboratory error; Error analysis; Error reduction; Decision making

*Am J Clin Pathol* 2011;136:829-833

DOI: 10.1309/AJCPR28HWHSSDNON



**Table 2** Prevalence and thrombosis risk for selected thrombophilias

Thrombophilia	Prevalence	Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of Initial VTE <sup>a</sup>	Relative risk of recurrent VTE	Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of initial VTE, OCP users <sup>a,b</sup>	Relative ( <i>absolute annualized</i> ) risk of initial VTE, HRT users <sup>a,b,c</sup>	Relative ( <i>absolute</i> ) risk of initial VTE pregnancy <sup>a</sup>
FVL	2–7 %	3.48–5.51 (0.05–0.2 %)	1.1–1.8	2.47–15.04 (0.1–0.6 %)	1.4–13.16 (1.6–5.97 %)	8.3 (0.8–4.6 %)
Heterozygous FVL	0.06–0.25 %	6.79–19.29 (0.8 %)	1.8	Uncertain	Uncertain	34.4 (1.4–25.8 %)
Homozygous FVL						
PGM	1–2 %	2.25–3.48 (0.13 %)	0.7–2.3	3.60–8.63	(2.85 %)	6.8 (0.3–5.6 %)
Heterozygous PGM	Rare	2.19–20.72	Uncertain	Uncertain	Uncertain	26 (0.2–78.3 %)
Homozygous PGM						
Compound FVL & PGM Heterozygosity	0.1 %	1.13–5.04 (0.42 %)	2.7	3.79–76.47 (0.17 %)	Uncertain	(4 %)
PC deficiency	0.2–0.5 %	10 (0.4–2.3 %)	1.8	1.7–23.9 (1.7–7.1 %)	(2.96 %)	4.8 (0.4–8.9 %)
PS deficiency	0.1–0.7 %	9.6 (0.7–3.2 %)	1.0	1.4–17.1 (1.3–2.4 %)	(2.3 %)	3.2 (0.2–14.7 %)
AT deficiency	0.02 %	10–30 (1.2–4.4 %)	2.6	1.4–115.8 (2.5–5.1 %)	(5.73 %)	4.7 (0.08–15.8 %)
APS	2 %	7	1.5–6.8	0.3–3.1	(1.05–2.63 %)	15.8

OCP oral contraceptive pill (containing estrogen), HRT hormone replacement therapy (containing estrogen), VTE venous thromboembolism, FVL factor V Leiden, PGM prothrombin Gene G20210A, PC protein C, PS protein S, AT antithrombin, APS antiphospholipid syndrome

# Тестирование на тромбофилию — КОГДА обследовать?



Когда проводить исследования?	
В любое время	Генетическое тестирование: фактор V Лейден, протромбин G20210A
При отсутствии острого воспаления	Антитромбин, протеин С, протеин S
Не во время лечения гепарином	Антитромбин, волчаночный антикоагулянт
Не во время лечения варфарином	Протеин С, протеин S, волчаночный антикоагулянт
Не во время беременности, приема оральных контрацептивов или гормональной заместительной терапии	Антитромбин, протеин С, протеин S
Через один месяц после разрешения беременности или прекращения приема варфарина	Любые тесты

Nicolaides AN, Breddin HK, Carpenter P et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2005; 24(1):1-26.

Через 3 месяца после острого эпизода

## Вторичная профилактика после провоцированного эпизода тромбоза

# Тестирование на тромбофилию  
**не требуется**

■ Примечание: выявленная тромбофилия  
не является достаточным основанием для  
продленной антикоагулянтной терапии  
после эпизода провоцированного тромбоза

## Вторичная профилактика после НЕпровоцированного эпизода тромбоза

✦ Тестирование на тромбофилию **не требуется**

- ✦ *Исключение:* если больной имеет низкий риск кровотечений и планирует прекратить терапию, тестирование целесообразно при условии, что результат изменит тактику
- ✦ *Примечание:* отрицательный результат не является достаточным основанием для остановки антикоагулянтной терапии после эпизода НЕпровоцированного тромбоза, если риск кровотечений низкий и больной хочет продолжить терапию
- ✦ *Примечание:* у гетерозиготных носителей мутаций FV и FII риск повторных эпизодов после НЕпровоцированного тромбоза клинически незначим

**Основания для продления антикоагулянтной  
терапии после впервые возникшего  
неспровоцированного эпизода  
проксимального ТГВ/ТЭЛА:**

- ✦ тромбофилии, сопряженные с высоким и умеренным риском рецидива ВТЭО (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина, антикоагулянтных протеинов С или S, мутации фактора V Лейден или протромбина G20210A)

## Пример 1:

### генетическое исследование пациента Т., 50 лет, ТЭЛА

Фактор/рецептор/фермент	Генетический вариант	Результат тестирования
Фактор V свертывания крови	F V Leiden	Мутация не выявлена
Протромбин (фактор II)	F II G20210A	GA (гетерозигота)
β-фибриноген (фактор I)	G(-455)A FGB	GA (гетерозигота)
Фактор VII свертывания крови	F VII Arg353Gln	Мутация не выявлена
Рецептор тромбоцитов для фибриногена GP IIb-IIIa	Leu33Pro GPIIIa	LeuPro (гетерозигота)
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа	4G/5G PAI-1	4G5G (гетерозигота)
Метилентетрагидрофолат-редуктаза	C677T MTHFR	Мутация не выявлена

## Пример 2:

### генетическое исследование пациентки Б., 20 лет, ишемический инсульт

Фактор/рецептор/фермент	Генетический вариант	Результат тестирования
Фактор V свертывания крови	F V Leiden	GA (гетерозигота)
Протромбин (фактор II)	F II G20210A	Мутация не выявлена
β-фибриноген (фактор I)	G(-455)A FGB	AA (гомозигота)
Рецептор тромбоцитов для коллагена GP Ia-IIa	C807T GP Ia	CT (гетерозигота)
Рецептор тромбоцитов для фибриногена GP IIb-IIIa	Leu33Pro GPIIIa	LeuPro (гетерозигота)
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа	4G/5G PAI-1	4G5G (гетерозигота)
Метилентетрагидрофолат-редуктаза	C677T MTHFR	CT (гетерозигота)

Ф.И.О. / Name of patient: Роман Сергеевич

Пол / Gender: муж.

Дата выдачи /Date of sending: 28 декабря 2017 г.

Гены Genes	Полиморфизм/мутация Polymorphism/mutation	wt/wt	wt/ variation	variation/ variation	Генотип Genotype
Кардиоваскулярный риск / Cardiovascular risk					
Коагуляция и клеточная адгезия / Coagulation					
F13A1	103 G>T	√			G/G
F2 (FII)	20210 G>A в 3'-концевой некодирующей части гена		√		G/A
F5 (FV)	1691 G>A (Arg506Gln), мутация Лейден	√			G/G
FGB (FI, FRB)	-455 G>A	√			G/G
GPIIIa (ITGB3)	1565 T>C (Leu33Pro), PLA1/PLA2		√		
PAI-1	5G>4G в -675 положении промоторной области гена		√		
GP1a (ITGA2)	807 C>T		√		
F7 (FVII)	10976 G>A (Arg353Gln)				

Метаболизм гомоцистеина / Homocysteine metabolism					
MTHFR	rs1801133, 677 C>T	√			
MTRR	66 A>G		√		
MTR	2756 A>G (D[Asp] > G[Gly])		√		
MTHFR-2	1298 A>C				

Пациент : Роман Сергеевич  
Рег. № : 13  
Пол/Возраст : Мужской / 0 (33года)  
Плательщик : Наличие; Пациент  
Отделение : ОПМУ/ ОПМУ 5 кабинет  
Назначено : ОПМУ 5 кабинет Назначил:  
Список услуг : Тром  
Дата печати : 19.08.2013 13:56  
Тип отчета : \*\*\* Заключительный отчет \*\*\*

## Результаты лабораторных исследований

Молекулярно-генетические исследования

## Тромбозы и тромбоэмболические осложнения ПЦР

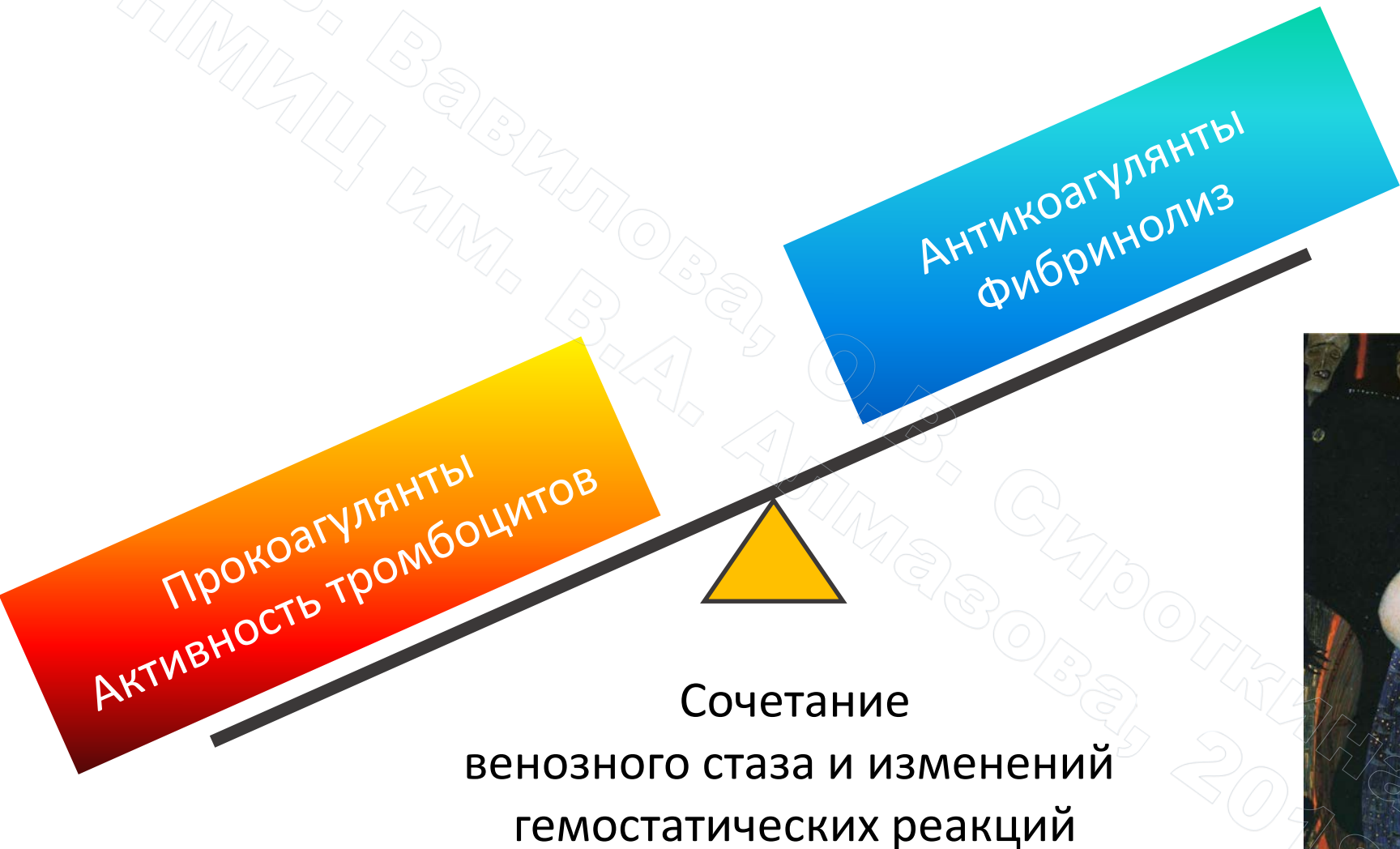
Молекулярно-генетическое исследование  
Гликопротеин IIIa (GP IIIa) T/T  
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) 5C/4G  
Метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR) CC  
Протромбин (F2) GG  
Фактор свертывания крови V (F5 - Лейденская мутация) G/G  
Гликопротеин Iba (GP Iba) C/C  
Фибриноген (FGB) GA  
Заключение Клинически значимые полиморфизмы генов не выявлены.

## Первичная профилактика у родственников больных, перенесших тромбоз

- # Тестирование у асимптомных членов семьи больных, перенесших тромбоз или имеющих наследственную тромбофилию, **не требуется**
- *Примечание:* если имеется семейная история тромбозов с повышенным риском возникновения заболевания, родственники должны быть проконсультированы относительно профилактики в ситуациях риска
- *Примечание:* Наличие семейной истории повышает риск тромбоза даже при отсутствии верифицированной тромбофилии

«Наследственная  
тромбофилия»  
у женщины...  
Что НЕ делать?

# Изменение гемостатического баланса при беременности



# Компоненты системы гемостаза и беременность

	↑	↓
Прокоагулянты	I, V, VII, VIII, IX, X	XI
Антикоагулянты	аРС-резистентность	AT, PS
Белки адгезии	vWF	
Фибринолитические белки	PAI-1, PAI-2	t-PA
Локальные изменения в плаценте	TF	TFPI
Тромбоциты	Адгезивная и агрегационная способность	



Clark P. Semin Vasc Med 2003;3(1):13–24.

Bremme K. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16(2):153– 68.

## Первичная профилактика у женщин, родственники которых перенесли тромбоз, перед началом приема эстрогенов

- ✦ Тестирование у асимптомных женщин, родственники которых перенесли тромбоз или имеют наследственную тромбофилию, перед началом терапии эстрогенами **не требуется**
- ✦ *Исключение:* если у женщины, планирующей прием эстрогенов, имеются родственники первой линии с тромбозом или известной тромбофилией, тестирование целесообразно при условии, что результат повлияет на принятие решения
- ✦ *Примечание:* Наличие семейной истории повышает риск тромбоза при приеме эстрогенов даже при отсутствии верифицированной тромбофилии

## Первичная профилактика у женщин, родственники которых перенесли тромбоз, перед планированием беременности

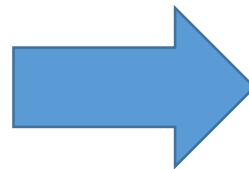
- ✦ Тестирование у асимптомных женщин, родственники которых перенесли тромбоз или имеют наследственную тромбофилию, планирующих беременность, **не требуется**
- *Исключение:* если у женщины, планирующей беременность, имеются родственники первой линии с тромбозом или известной тромбофилией, тестирование целесообразно при условии, что результат повлияет на принятие решения о профилактике ВТЭО
- *Примечание:* Наличие в анамнезе непровоцированного тромбоза или тромбоза, ассоциированного с приемом эстрогенов или беременностью, является показанием к профилактике. В этом случае дополнительной пользы от тестирования на тромбофилию получено не будет
- *Примечание:* Женщина, несколько родственников которой имели тромбозы, должна рассматриваться как носитель дефицита антитромбина и его выявление может повлиять на решение о профилактике

**Royal College of Obstetricians and  
Gynaecologists:  
Reducing the Risk of Venous Thromboembolism  
during Pregnancy and the Puerperium.  
*Green-top Guideline No. 37a, 2015***

# Риск ВТЭО в антенатальном периоде

Тромбоз в анамнезе

1. Тромбофилии или семейная история тромбозов
2. Непровоцированный/эстроген-связанный  
Повторные эпизоды



Требуется  
профилактика

Тромбоз в анамнезе без семейной истории  
тромбофилии

Тромбофилия без истории тромбозов

Сопутствующая соматическая патология  
(сердечная, легочная, нефротический  
синдром, рак, воспаление, наркомания...)

Хирургические операции во время  
беременности

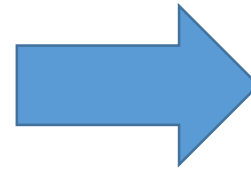


Рекомендуется  
профилактика

# Риск ВТЭО в постнатальном периоде

Любой тромбоз в анамнезе

Высокий или средний риск  
в антенатальном периоде



Требуется  
профилактика

Экстренное кесарево сечение

Тромбофилии без тромбозов

Избыточная масса тела (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>)

Длительная госпитализация

Сопутствующая соматическая патология

Наличие центральных и периферических  
катетеров



Требуется  
профилактика

# Риск развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией

Мутация	Ранний срок	Поздний срок	Пре-эклампсия	Отслойка плаценты	Замершая берем-ть
F V Leiden (гомо-)	2.71	1.98	1.87	8.43	4.64
F V Leiden (гетеро-)	1.68	2.06	2.19	4.70	2.68
G20210A F2 (гетеро-)	2.49	2.66	2.54	7.71	2.92
C677T MTHFR (гомо-)	1.40	1.31	1.37	1.47	1.24
Дефицит антитромбина	0.88	7.63	3.89	1.08	-
Дефицит протеина С	2.29	3.05	5.15	5.93	-
Дефицит протеина S	3.55	20.09	2.83	2.11	-

2014 год

7343 женщины репродуктивного возраста

Из них:

507 — носители F V Leiden или G20210A FII

6836 — нет наследственной тромбофилии

Частота осложнений беременности у женщин  
с тромбофилией — 11,64%

Частота осложнений беременности у женщин  
без тромбофилии — 11,23 %

RR = 1,04 (95% CI 0,81-1,33)

### Пример 3:

## генетическое исследование пациентки 3., 36 лет, замершая беременность

Фактор/рецептор/фермент	Генетический вариант	Результат тестирования
Фактор V свертывания крови	F V Leiden	Мутация не выявлена
Протромбин (фактор II)	F II G20210A	Мутация не выявлена
β-фибриноген (фактор I)	G(-455)A FGB	Мутация не выявлена
Рецептор тромбоцитов для фибриногена GP IIb-IIIa	Leu33Pro GPIIIa	LeuPro (гетерозигота)
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа	4G/5G PAI-1	4G5G (гетерозигота)
Метилентетрагидрофолат-редуктаза	C677T MTHFR	Мутация не выявлена
Метионин-синтаза редуктаза	A66G	AG (гетерозигота)

# Есть ли «другая» тромбофилия?

# Исследуемые генетические варианты, ассоциированные с тромботическими заболеваниями

Фактор/рецептор/фермент	Обозначение по номенклатуре	Общепотребительное обозначение
Фактор V свертывания крови	G1691A F5	F V Leiden
Протромбин (фактор II)	G20210A F2	F II G20210A
β-фибриноген (фактор I)	G(-455)A FGB	G(-455)A FGB
Рецептор тромбоцитов для фибриногена GP IIb-IIIa	T1565C ITGB3	Leu33Pro GP IIIa или PIA1/PIA2 GP IIIa
Рецептор тромбоцитов для коллагена GP Ia-IIa	C807T ITGA2	C807T GP Ia
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа	5G(-675)4G SERPINE1	4G/5G PAI-1

# NB!

Вопрос о расширении списка «тромбофильных» мутаций остается открытым. Требуются серьёзные исследования и доказательная база степени риска носительства дефекта для того, чтобы причислить его к наследственной тромбофилии

Генетическое консультирование больных с тромботическими эпизодами должно проводиться подготовленными специалистами

Взвешенный подход к полученным генетическим результатам

## Диагностические критерии АФС

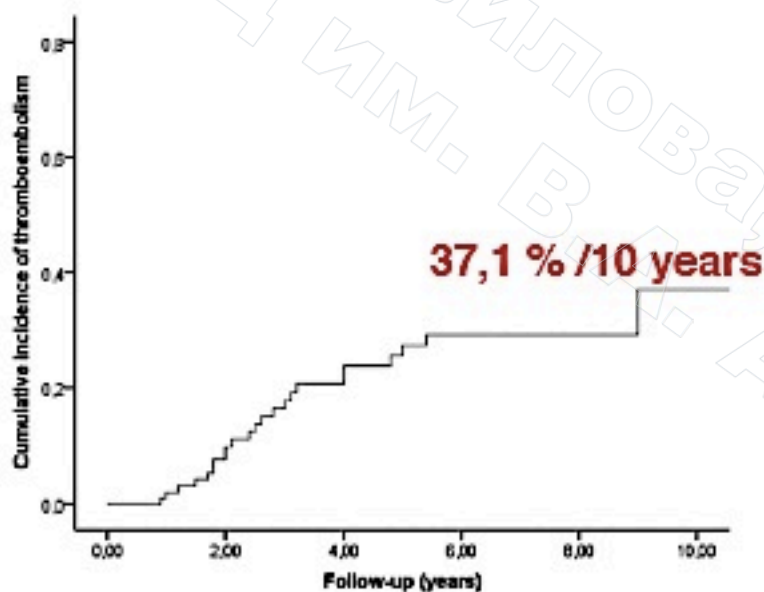
Клинические критерии (Один или несколько)	Лабораторные критерии (один или несколько критериев, выявленные дважды в течение 12 нед)
<b>Тромбоз:</b> один или более эпизодов подтвержденного тромбоза артерий, вен или сосудов мелкого диаметра в любых тканях или органах	<b>Присутствие волчаночного антикоагулянта</b> , подтвержденное через, как минимум, 12 недель, критерий рекомендован ISTH
<b>Акушерские осложнения:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>— один или более случаев <b>необъяснимой гибели</b> морфологически нормального плода на <b>10-й (и более) неделе</b> беременности,</li><li>— <b>один или более случаев преждевременных родов</b> морфологически нормального плода до <b>34-й недели</b> вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности,</li><li>— <b>3 или более последовательных спонтанных прерывания беременности до 10-й недели</b> беременности</li></ul>	<b>Антикардиолипидные антитела</b> IgG или IgM, в умеренных или высоких титрах (> 40 GPL или MPL, или > 99 процентиля), определенные методом ИФА
	<b>Антитела к <math>\beta</math>2-гликопротеину-1</b> IgG или IgM, присутствующие в титре > 99 процентиля, определенные методом ИФА

# Как оценить больного с АФС

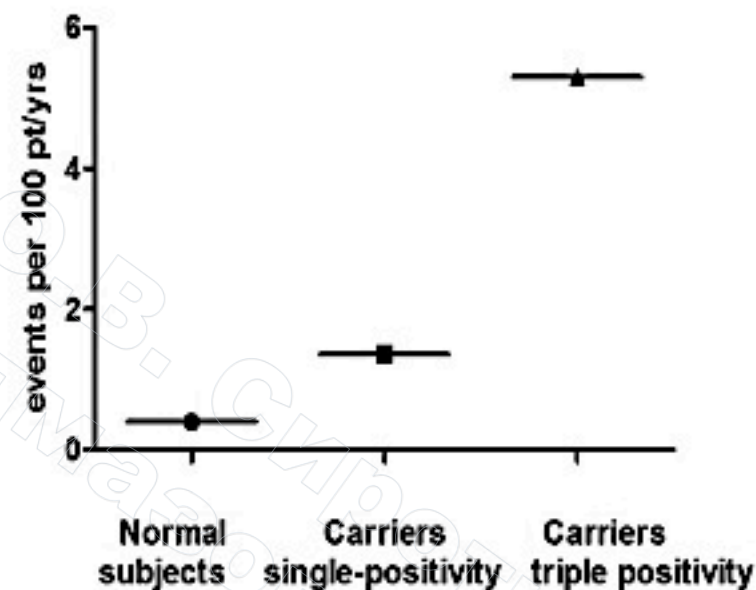
## Высокий риск

- Стандартный диагностический лабораторный профиль  
С ЗАКЛЮЧЕНИЕМ
  - Наличие волчаночного антикоагулянта
  - Тройная позитивность
  - Изолированная персистенция аКЛА у больных с СКВ в среднем/высоком титре
- Сопутствующие предрасполагающие факторы риска
- Фоновое заболевание — в первую очередь СКВ
- Повторные тромбозы на фоне антикоагулянтной терапии

# К чему ведет тройная позитивность?



Cumulative incidence of TEs in the follow-up period of 104 carriers of triple positivity for aPL antibody tests.



Average annual rates of first cardiovascular events (including VTE) in a white normal population (F), in single aPL-positive carriers (f), and that shown in triple-positive carriers in this study (OE).

male sex and risk factors for VTE  
were independent predictors for TEs

# Как оценить больного с АФС

## Низкий риск

- Изолированные интермиттирующие антитела к КЛ и В2 ГП1 в низком/среднем титре
- Единичный дистальный ТГВ при наличии устранимого фактора риска

# Опасности при исследовании факторов свертывания при наличии ВА

	Лаборатория 1	Лаборатория 2	Лаборатория 3
АЧТВ, сек	52	60	36
Фактор VIII, % Без разведения	4	10	
Фактор VIII, % В разведении 1:10			95
Фактор VIII, % В разведении 1:30			180
Реагент	Чувствительный к ВА	Чувствительный к ВА	<b>Слабо</b> чувствительный к ВА

# Лабораторные тесты на «наследственную тромбофилию»?

# Скрининговые тесты на тромбофилию:

Антитромбин

Протеин С

Протеин S

АПС — резистентность

Лейденская мутация фактора V (*F V Leiden*)

Мутация G20210A гена протромбина (*G20210A F II*)

Гомоцистеин

Mannucci, Semin Thromb Hemost 2005;31(1):5-10

Hertzberg et al, Am J Clin Pathol 2005;123(2):189-193

De Stefano et al, Haematologica 2002;87(10):1095-1108

Press et al, Arch Pathol Lab Med 2002;126(11):1304-1318

Приказ Минздрава РФ от 21 февраля 2000 г. N 64

"Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований"

# Уязвимые больные — больные повышенного риска, панель гематологического обследования

