

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФАКТОРА V И ПРОТРОМБИНА

Clinical significance of factor V and prothrombin genes polymorphism

Колосков А. В., Чернова Е. В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, Россия

Koloskov A. V., Chernova E. V.

North-Western State Medical University named after
I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

В 1990-х гг. в качестве генетического субстрата для развития тромбофилии были предложены точечные мутации гена фактора V (FV_{Leiden}) и гена протромбина (FII G20210A). Полиморфизм FV_{Leiden} связывают с развитием резистентности к антикоагулянтному действию протеина C, а полиморфизм FII G20210A с высоким уровнем протромбина в плазме. Частота мутации FV_{Leiden} у здоровых людей европеоидной расы составляет от 2 до 10%, а у пациентов с впервые возникшими тромбозами — 20%. Частота мутации FII G20210A в европеоидной популяции составляет от 1 до 5%, а у пациентов с венозными тромбозами — от 4 до 18 %. Эти показатели в значительной степени зависят от подбора включаемых в анализ пациентов. Обсуждается связь между генетическим полиморфизмом и развитием тромбозов у женщин во время беременности. Самый высокий риск тромбоза был описан для женщин с гомозиготной мутацией FV_{Leiden} . Изучение взаимодействия активированного протеина C (АПС) и фактора V дало ценную информацию о том, как нарушение этого взаимодействия приводит к тромбозу. Очевидно, что АПС оказывает антикоагулянтное действие за счет инактивации активного фактора V путем расщепления его в точках протеолиза R306 и R506 и преобразования его, таким образом, в неактивную форму. Мутация FV_{Leiden} блокирует этот эффект. У женщин с гетерозиготной мутацией FV_{Leiden} или гетерозиготной мутацией FII G20210A риски тромботических событий существенно ниже. Независимо от генетического полиморфизма, положительный семейный анамнез венозных тромбозов увеличивает риск тромбозических событий во время беременности. Об-

ABSTRACT

In the 1990s, two gene polymorphisms — factor V Leiden (FV_{Leiden}) and prothrombin G20210A (FII G20210A) were recognized as a genetic substrate for the development of thrombophilia. Polymorphism FV_{Leiden} is associated with the development of resistance to anticoagulant action of protein C, and polymorphism FII G20210A with a high level of prothrombin in plasma. In healthy individuals of Caucasian origin, the prevalence of FV_{Leiden} is between 2 and 10%. In patients with venous thromboembolism, the prevalence FV_{Leiden} is about 20%. FII G20210A is found in 1—5% of the general Caucasian population and in 4—18% of patients with venous thromboembolism. These indicators depend on the selection of patients included in the analysis. The relationship between gene polymorphisms and the development of venous thromboembolism in women during pregnancy is discussed. The high risks of venous thromboembolism have been described for women with a homozygous FV_{Leiden} mutation. The study of the activated protein C (APC) and factor V interaction has yielded valuable insights into how perturbations in this association lead to venous thromboembolism. It is now clear that APC exerts anticoagulant effects beyond inactivating factor V by cleaving at R306 and R506, generating inactive FV. Mutation in FV_{Leiden} abrogates this effect. In women with a heterozygous FV_{Leiden} or heterozygous FII G20210A, the risks of venous thromboembolism are significantly low. Regardless of genetic polymorphism, a positive family history of venous thrombosis increases the risk of developing venous thromboembolism during pregnancy. The relationship between genetic polymorphism and non-thrombotic complications developing during pregnancy

суждается связь между генетическим полиморфизмом и нетромботическими осложнениями, развивающимися во время беременности. Имеющаяся на сегодняшний день информация свидетельствует о том, что мутации FV_{Leiden} и FII G20210A могут быть связаны с рисками спонтанного аборта и повторных потерь плода.

Ключевые слова: тромбофилия; мутация гена фактора V; мутация гена протромбина G20210A

Для цитирования: Колосков А. В., Чернова Е. В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3):250–257
doi: 10.25837/HAT.2019.63.13.004

Для корреспонденции: Колосков Андрей Викторович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия. Электронная почта: Andrei.Koloskov@szgmu.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.06.2018

Принята к печати 15.10.2018

is discussed. Mutations of FV_{Leiden} and FII G20210A may be associated with the risks of spontaneous abortion and repeated fetal loss.

Keywords: thrombophilia; factor V Leiden; prothrombin G20210A

For citation: Koloskov A. V., Chernova E. V. Clinical significance of factor V and prothrombin genes polymorphism. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(3):250–257 (in Russian)
doi: 10.25837/HAT.2019.63.13.004

For correspondence: Andrei V. Koloskov, MD, PhD, DSc, Docent, head of the department of transfusiology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: Andrei.Koloskov@szgmu.ru

Information about authors:

Koloskov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>

Chernova E. V., <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 22 Jun 2018

Accepted 15 Oct 2018

В 1856 г. Рудольф Вирхов для объяснения природы тромбоза предложил патогенетическую триаду: повреждение стенки сосуда, застой крови и повышенная свертываемость крови в сосуде [1]. В настоящее время принято считать, что сочетание стаза и повышенной свертываемости крови имеют первоочередное значение для возникновения венозных тромбов, состоящих главным образом из фибрина и эритроцитов. Напротив, повреждение эндотелия и активация тромбоцитов играют решающую роль в развитии артериальных тромбов [2].

Под термином «тромбофилия» ряд авторов понимают тенденцию к развитию венозных тромбозов на основе гиперкоагуляционного состояния вследствие унаследованных (или приобретенных) нарушений свертывающей системы крови или фибринолиза [3, 4]. Отечественная гематологическая школа также дает определение тромбофилии как заболевания, проявляющегося рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами различной локализации, эмболиями в бассейне легочной артерии и других сосудов, инфарктов органов (легких, миокарда, мозга, почек и др.), развивающихся в сравнительно молодом возрасте [5].

В 1937 г. при описании 5 пациентов с патологией сосудов был впервые предложен термин «эссенциальная тромбофилия» [6]. В 1956 г. было высказано предположение о наличии семейного (наследуемого) характера тромбоэмболических событий, а позже установлена связь между тромбозами и врожденным дефицитом

антитромбина III, протеина С и протеина S [3]. Дефицит этих физиологических антикоагулянтов нарушает естественную регуляцию свертывающей системы крови: процессы ингибирования сериновых протеаз антитромбином и взаимодействия факторов свертывания VIIa и Va с активированным протеином С (АПС) и его кофактором — протеином S [7, 8]. Нехватка протеина С может нарушать механизм физиологического фибринолиза [9]. В 1990-х гг. в качестве генетического субстрата для развития тромбофилии были предложены точечные мутации гена фактора V G1691A и гена протромбина (фактор II) G20210A (FII G20210A). Полиморфизм гена фактора V G1691A связывают с развитием резистентности к антикоагулянтному действию протеина С, а полиморфизм FII G20210A — с более высоким уровнем протромбина в плазме. Эти два генетических полиморфизма были признаны более распространенными причинами тромбофилии, чем дефицит антитромбина III, протеина С или протеина S [10–12].

Резистентность к протеину С, обусловленную точечной мутацией гена фактора V G1691A, приводящей к аминокислотной замене Arg506Gln в факторе V (FV_{Leiden}), считают первопричиной развития тромбофилии у 20% пациентов из общей популяции лиц с впервые развившимся тромбозом, у 50% лиц с семейным анамнезом тромбозов, а также у 60% пациентов с тромбозами, у которых отмечаются нормальные уровни протеина С, протеина S, антитромбина III и антифосфолипидных антител [13–16].

Фактор свертывания V является одним из основных белков свертывающей системы крови и обладает как прокоагулянтными, так и антикоагулянтными свойствами. В своей активированной форме (FVa) он выступает в качестве кофактора активной формы фактора X (FXa) в протромбиновом комплексе, участвуя, таким образом, в превращении протромбина в тромбин. В неактивной форме фактор V выступает в качестве кофактора АПС при регуляции активности активированного фактора VIII (FVIIIa). Таким образом, мутации гена фактора V, которые влияют на активность или уровень экспрессии фактора V, могут приводить к проявлению либо тромботического, либо геморрагического события [17–19]. Ген, кодирующий фактор V, расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q23), имеет размер около 80 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 25 экзонов и 24 интронов [20, 21]. Транскрипция гена приводит к появлению зрелой матричной РНК (мРНК) размером 6,8 тысячи оснований, а соответствующий белок состоит из 224 аминокислотных остатков, включая сигнальный пептид длиной 28 аминокислот, который удаляется после перемещения белка в эндоплазматический ретикулум. Полученная молекула фактора V представляет собой одноцепочечный гликопротеин молекулярной массой 330 кДа, который циркулирует в периферической крови в концентрации приблизительно 21 нМ. Кроме того, около 20–25% от общего количества фактора V находится в α -гранулах тромбоцитов, где он хранится в частично протеолизированной форме в сочетании с мультимером [22]. Циркулирующий фактор V синтезируется в печени, в то время как тромбоцитарная фракция этого белка синтезируется мегакариоцитами и частично абсорбируется из плазмы путем эндцитоза [23]. В начальной фазе реализации гемостатического потенциала крови тромбоцитарный фактор V высвобождается из активированных тромбоцитов, повышая таким образом концентрацию фактора V в месте повреждения сосуда [19].

Фактор V практически не имеет прокоагулянтной активности до момента его активации посредством ограниченного протеолиза тромбином или FXa в точках Arg709, Arg1018 и Arg1545. В отличие от неактивного фактора V, FVa увеличивает скорость активации протромбиназного комплекса, индуцированной FXa, на несколько порядков. Механизм, с помощью которого FVa реализует свою кофакторную активность в протромбиназном комплексе, до конца не ясен. Высказано предположение, что FVa может выступать в качестве рецептора FXa, а также увеличивать его каталитическую активность [19].

АПС расщепляет FVa и FVIIIa в точках специфического протеолиза, представленных аминокислотой аргинином (R) и, таким образом, участвует в механизме регуляции процесса свертывания крови. Для FVa обсуждаются три основных точки специфического

протеолиза — R306, R506 и R679, при этом последняя точка считается наименее значимой, а основное внимание сосредоточено на точке R506. В результате замены аргинина на глутамин инактивация FVa под воздействием АПС замедляется, иными словами, FVa приобретает некую резистентность к физиологическому регуляторному воздействию АПС [11, 16, 24, 25]. Резистентность к АПС, как феномен *in vitro*, впервые описана Dahlback et al. [10], которые обнаружили, что в плазме пациентов с семейным анамнезом венозного тромбоза выявлялось снижение антикоагулянтного ответа на добавление АПС. Позже сразу несколько исследовательских групп обнаружили, что за развитие этого феномена отвечает точечная мутация гена фактора V, приводящая к замене аргинина в позиции 506 на глутамин [19]. Резистентность к АПС является независимым фактором риска развития тромбоза, даже в отсутствие мутации FV_{Leiden} [26].

Мутация FV_{Leiden} возникла примерно 21 000 лет назад [27]. У здоровых людей европеоидной расы ее распространенность составляет от 2 до 10% [28]. Самая высокая распространенность мутации отмечается в Европе, особенно на Кипре, в южной Швеции и Германии. Мутация также широко распространена в Саудовской Аравии, у арабского и еврейского населения Израиля [29]. Мутация FV_{Leiden} не встречается в некоторых этнических группах, например у лиц африканского, китайского или японского происхождения [19]. В нашем исследовании 261 здорового донора крови (жители Санкт-Петербурга) мутация FV_{Leiden} в гетерозиготе была выявлена у 10 человек (8 мужчин и 2 женщины), что составляет 3,8% от исследованной группы [30]. В некоторых публикациях сообщается о частоте мутации FV_{Leiden} у клинически здоровых лиц, достигающей 15% [31] и 19% [32]. Частота мутации FV_{Leiden} у пациентов с впервые возникшими тромбозами составляет около 20% [31]. В целом данный показатель в значительной степени зависит от включаемых в анализ пациентов и наличия или отсутствия у них ряда дополнительных генетических или эпигенетических факторов.

Гомозиготная мутация FV_{Leiden} встречается с частотой 0,02% [16]. Описан так называемый «парадокс FV_{Leiden}», заключающийся в том, что у таких людей риск тромбоза глубоких вен выше, чем риск тромбоэмболии легочной артерии [33].

Исследования механизмов взаимодействия АПС и фактора V позволили сформулировать текущую патогенетическую концепцию тромботического события. Согласно этой концепции, АПС оказывает антикоагулянтное действие путем расщепления FVa в наиболее значимых точках специфического протеолиза — R306, R506, переводя его в неактивную форму FVa_i. Кроме того, расщепление полноразмерной молекулы фактора V в точке протеолиза R506 приводит к появлению антикоагулянтной молекулы FV_{ac}, выступающей в

свою очередь в качестве кофактора АПС С для инактивации FVIIIa [16, 19, 34]. Мутация FV_{Leiden} нарушает оба описанных механизма, но приоритетное значение имеет уменьшение образования антикоагулянтной молекулы FVas [19]. В качестве подтверждения данной концепции приводятся данные о пациентах с сочетанием двух генетических особенностей — гетерозиготной мутации гена фактора V, приводящей к снижению синтеза фактора, и гетерозиготной мутации FV_{Leiden}. Несмотря на гетерозиготную форму мутации FV_{Leiden}, тромботический риск у данных пациентов такой же, как и у пациентов с мутацией FV_{Leiden} в гомозиготе, что согласуется с представлением о том, что преобладающий тромбофилический эффект FV_{Leiden} связан с невозможностью выработки достаточного количества антикоагулянтных молекул FVas [19].

По результатам нашего исследования, небольшое снижение уровня фактора V достаточно часто встречается у клинически здоровых, в том числе без признаков геморрагического и/или тромботического диатеза, доноров крови в Санкт-Петербурге. При обследовании 100 здоровых доноров крови у 20 человек (20%) активность фактора V составляла 50–60% (при референсном интервале для данного показателя 62–139%) [35].

На чувствительность к АПС могут влиять и несколько более редких точечных мутаций гена фактора V. Гаплотип FVR2, характеризующийся точечной мутацией H1299R и еще рядом тесно связанных полиморфизмов, повышает устойчивость к АПС из-за снижения активности кофактора этого белка и повышает вероятность реализации тромботических рисков у носителей гетерозиготной мутации FV_{Leiden} [19, 36]. Замена изолейцина на треонин в позиции 359 (FV_{Liverpool}) является бессимптомной, но в сочетании с мутацией в другом аллеле гена фактора V (в области преждевременного стоп-кодона) может приводить к снижению уровня фактора V, развитию резистентности к АПС и повышению тромботического риска [37]. Замены аргинина на треонин в позиции 306 (FV_{Cambridge}) и аргинина на глицин в этой же позиции (FV_{HongKong}) представляют собой редкие мутации, проявляющие себя умеренной устойчивостью к действию АПС в рекомбинантной системе *in vitro*. Не выявлено связи этих мутаций с повышенным риском тромбозов *in vivo* [38, 39].

Концентрация протромбина в периферической крови составляет 0,1 мг/мл, а его период полувыведения — около 60 часов. Протромбин, витамин К зависимый профермент, является предшественником сериновой протеазы тромбина, значимого фермента, участвующего в процессе свертывания крови и демонстрирующего прокоагулянтную, антикоагулянтную, а также антифибринолитическую активность. Протромбин принимает участие в заключительном этапе свертывающего каскада, превращаясь под действием FXa в тромбин. В этом превращении принимают участие

FVa, ионы кальция и фосфолипидные поверхности тромбоцитов. Синергичное взаимодействие FXa и FVa на поверхности фосфолипидных мембран в присутствии ионов кальция определяется как «протромбиназный комплекс» [40].

Протромбин состоит из нескольких доменов: домен гамма-карбоксиглутамина (Gla) (аминокислотные остатки 1–46), крингл-1 (аминокислотные остатки 65–143), крингл-2 (аминокислотные остатки 170–248) и протеазный домен цепи А (аминокислотные остатки 285–320), а также каталитическая цепь В (аминокислотные остатки 321–579) [41]. Протромбиназный комплекс превращает протромбин в тромбин путем расщепления в специфических точках R271 и R320, образуя промежуточные соединения — претромбин-2 и мезотромбин соответственно. В физиологических условиях, то есть на поверхности мембран тромбоцитов, протромбиназный комплекс реализует превращение протромбина в претромбин-2 [42]. В условиях дефицита тромбоцитов или в присутствии синтетических фосфолипидов протромбин под действием протромбиназного комплекса трансформируется в мезотромбин. Мезотромбин, в отличие от тромбина, имеет незначительную прокоагулянтную активность и более выраженную антикоагулянтную активность [43]. В целом механизмы, опосредующие расщепление протромбина в точке R271 или R320 под воздействием протромбиназного комплекса, остаются недостаточно ясными [41].

Благодаря линкерам протромбин является достаточно пластичным белком, что оказывает непосредственное влияние как на скорость, так и на путь его активации. Домен Gla соединен линкером с доменом крингл-1 (Lnk1, аминокислотные остатки 47–64), второй линкер (Lnk2, аминокислотные остатки 144–169) соединяет домены крингл-1 и крингл-2, и третий линкер (Lnk3, аминокислотные остатки 249–284) соединяет крингл-2 с доменом цепи А [44]. Удаление Lnk1 нарушает связывание ионов Ca²⁺ с доменом Gla, что приводит к переключению пути активации тромбина с мезотромбина на претромбин-2 [45, 46]. Делеция Lnk2 уменьшает превращение протромбина в мезотромбин, и этот процесс зависит также от уровня FVa.

Физиологическая генерация тромбина обеспечивается определенной конфигурацией протромбина, создающей условия для оптимального прикрепления FXa к домену Gla. Пластичность линкера Lnk2 позволяет протромбину принимать множественные пространственные конформации, что в ряде случаев может служить энтропийным барьером для оптимального взаимодействия с FXa, который сам подвержен пространственным метаморфозам. Соединение протромбина с FVa позволяет стабилизировать пространственную структуру протромбина для оптимального взаимодействия с FXa [46]. Наличие линкеров и пространственная гибкость протромбина напрямую вли-

яют на механизм его активации и требуют должного внимания в будущих исследованиях [41].

Ген протромбина расположен на хромосоме 11 (11p11–q12), состоит из 14 экзонов и 13 интронов. Размер экзонов варьирует от 25 до 315 пар нуклеотидов, размер интронов — от 84 до 9447 пар нуклеотидов. Замена гуанина на аденин в позиции 20210 в нетранслируемой 3'-УТ-области промотора гена протромбина увеличивает стабильность мРНК, повышая уровень протромбина в плазме на 30% (гиперпротромбинемия) и приводит к увеличению риска венозного или артериального тромбоза [47]. Мутация возникла примерно 24 000 лет назад [27] и впервые была описана в 1996 г. Лейденской группой [12].

Данную точечную мутацию считают второй по распространенности мутацией, связанной с наследственной тромбофилией [47]. Частота мутации FII G20210A в европеоидной популяции составляет от 1 до 5% [31, 48, 49], а у пациентов с венозными тромбоэмболиями — от 4 до 18% [31, 47]. Как и мутации FV_{Leiden}, мутация FII G20210A крайне редко встречается у людей неевропеоидного происхождения [47]. Полагают, что у гетерозиготных носителей мутации риск первого эпизода венозного тромбоза в 2–5 раз выше, чем у людей без этой мутации. У тех, кто одновременно является носителем мутаций FV_{Leiden} и FII G20210A в гетерозиготе, риск тромбоза выше в 20 раз [49].

Большое количество исследований посвящено изучению связи между генетическим полиморфизмом и развитием венозных тромбоэмболических событий у женщин во время беременности. Самые высокие риски были описаны для женщин с гомозиготной мутацией FV_{Leiden} (отношение шансов [ОШ] = 34,4; 95% доверительный интервал [ДИ] 9,9–120,1) и гомозиготной мутацией FII G20210A (ОШ = 26,4; 95% ДИ 1,2–559,3). У женщин-носительниц более широко распространенных полиморфизмов — мутации FV_{Leiden} в гетерозиготе и мутации FII G20210A в гетерозиготе — риски тромбоэмболических событий существенно ниже (ОШ = 8,3; 95% ДИ 5,4–12,7 и ОШ = 6,8; 95% ДИ 2,5–18,8 соответственно). Учитывая фоновую частоту венозных тромбоэмболий, развивающихся на фоне беременности, составляющую примерно 1 случай на 1000 родов, абсолютный риск тромбозов у беременных, являющихся носителями обсуждаемых мутаций, но без предшествующего личного или семейного анамнеза, остается низким (5–12 случаев на 1000 родов). Исключение составляют носительницы гомозиготных мутаций FV_{Leiden} или мутации FII G20210A, у которых, согласно результатам исследований «случай — контроль», исходный риск венозных тромбоэмболий во время беременности составляет около 4% [50]. Независимо от генетического полиморфизма, положительный семейный анамнез венозных тромбозов увеличивает риск тромбоэмболических событий у женщины во время беременности в 2–4 раза [51].

Многочисленные исследования посвящены поиску связи между осложнениями, развивающимися во время беременности, и генетическим полиморфизмом, ассоциируемым с тромбофилическим статусом. Неблагоприятные исходы беременности — не редкость в общей популяции. Выкидышами заканчиваются 15% клинически верифицированных беременностей, а общие репродуктивные потери могут достигать 50% [52]. У 5% женщин отмечают 2 потери беременности подряд, у 1–2% женщин отмечают 3 и более потери беременности подряд. Также в обсуждаемом контексте рассматриваются такие плацентарно-опосредованные осложнения беременности, как преэклампсия, задержка роста плода и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [50].

Беременность является серьезным испытанием для свертывающей системы крови даже у здоровых женщин. Успешная беременность представляет собой сложный баланс рисков гиперкоагуляции и кровоизлияния с момента имплантации эмбриона до момента родов. С одной стороны, во время беременности можно наблюдать все классические тромбоэмболические предпосылки триады Вирхова. В процессе имплантации эмбриона имеет место повреждение эндотелия сосудов, в процессе родов происходит массивное повреждение сосудов. Гормональные изменения при беременности приводят к затруднению венозного возврата и развитию венозного застоя в ногах, что усугубляется растущей маткой. В процессе беременности отмечается нарастание концентрации прокоагулянтных факторов — II, VII, VIII, X, фактора Виллебранда и снижение активности естественных антикоагулянтов — протеина С, протеина S и антитромбина III [53].

С другой стороны, в момент имплантации эмбриона наряду с тромбоэмболическим риском существует также геморрагический риск, поскольку клетки цитотрофобласта вторгаются в материнские децидуальные сосуды, чтобы перестроить архитектуру спиральных артерий матки. Децидуальный слой матки играет решающую роль в предотвращении кровоизлияния во время имплантации эмбриона, плацентации и третьего периода родов. Как и особый характер свертывания крови во время беременности, децидуальный тканевой фактор может также способствовать развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с сочетанием тромбоэмболических и геморрагических событий, наблюдаемых при отслойке плаценты и эмболии амниотической жидкостью. Венозная тромбоэмболия и связанные с ней осложнения являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности, на которую пришлось 9,3% случаев материнской смертности в США с 2006 по 2010 год. В то же время нарастающий во время беременности потенциал свертывающей системы крови позволяет обеспечить надежный гемостаз в момент

родоразрешения и избежать кровотечения в родах и послеродовом периоде [50, 53].

Таким образом, успешный исход беременности зависит от инвазии трофобласта в маточные сосуды и от развития и поддержания адекватного маточно-плацентарного кровообращения. Недостаточность плаценты и повреждение спиральных артерий с нарушением кровотока, повышенная воспалительная реакция у матери и протромботические изменения могут привести к развитию плацентарно опосредованных осложнений беременности. Исследования на животных демонстрируют, что система гемостаза играет важную роль в плацентации и развитии плода, хотя повышенная свертываемость крови вряд ли будет единственным механизмом, посредством которого тромбофилия увеличивает риск потери беременности. Более вероятно, что на дифференциацию трофобласта и ранний период плацентации могут влиять еще неизвестные механизмы [50]. Нарушение гемостатического баланса во время беременности может препятствовать имплантации эмбриона, инициировать выкидыш, вызывать патологию плаценты, привести к кровотечению или развитию венозной тромбоэмболии у матери [50, 53].

Связь между врожденной тромбофилией и выкидышами впервые была отмечена у женщин из семей с венозными тромбозами в анамнезе и изучалась в многочисленных исследованиях [50, 53, 54]. Единичные потери беременности на поздних сроках и развитие тяжелой преэклампсии исследователи также связывают с наследственной тромбофилией, тогда как наличие взаимосвязи с задержкой роста плода или отслойкой плаценты считается спорным [54, 55].

По результатам метаанализа [56] группа исследователей сообщила о выявленной взаимосвязи (ОШ = 2,01; 95% ДИ 1,13—3,58) между мутацией FV_{Leiden} и повторными потерями плода на сроке 13 недель. По результатам другого исследования [57], наличие мутации FV_{Leiden} оказывало защитное действие в отношении сохранения беременности на сроке до 10 недель (ОШ = 0,23; 95% ДИ 0,07—0,77), но не на сроках 10—14 недель (ОШ = 1,07; 95% ДИ 0,46—2,50). В крупном проспективном исследовании [55] была обнаружена не очень выраженная, но статистически достоверная связь между наличием мутации FV_{Leiden} и потерями плода на всех сроках (ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,06—2,19). Однако в целом опубликованные данные свидетельствуют о том, что мутация FV_{Leiden} если и связана с рисками спонтанного аборта и повторных потерь плода, то эти риски незначительны [53].

В ряде исследований были представлены данные о связи мутации FII G20210A с повторными эпизодами потери плода в первом триместре беременности (ОШ = 2,32; 95% ДИ 1,12—4,79) и после 25-й недели беременности (ОШ = 2,56, 95% ДИ 1,04—6,29) [56, 58, 59]. Взаимосвязь обнаружена также при анализе отдельных случаев потери беременности на любом сроке

(ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,18—3,54) [56]. Наоборот, при системном анализе результатов четырех проспективных исследований, посвященных поиску связи между мутацией FII G20210A и повторными потерями плода, такой связи найдено не было (ОШ = 1,13; 95% ДИ 0,64—2,01) [55]. Обзоры этих данных подчеркивают ограничения исследований и присущие им систематические ошибки. В целом данные, связывающие мутацию FII G20210A и неблагоприятные исходы беременности, противоречивы, и окончательных выводов на основе имеющейся на сегодняшний день информации сделать нельзя [53].

В заключение хочется обратить внимание на опубликованное сообщение о выявлении лиц, сочетающих носительство гетерозиготной мутации FV_{Leiden} или гетерозиготной мутации FII G20210A со снижением активности фактора Виллебранда и фактора VIII, что в сочетании с геморрагическим фенотипом соответствует определению болезни Виллебранда 1 типа [60]. Таким образом, дальнейшие исследования должны дать новую информацию и расширить наше представление о роли и месте обсуждаемых генетических феноменов в клинической практике.

Информация об авторах

Колосков Андрей Викторович (Koloskov A. V.), доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Andrei.Koloskov@szgmu.ru

Чернова Екатерина Владимировна (Chernova E. V.), ассистент кафедры трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, katernychernova@mail.ru

Литература

- Гематология: национальное руководство. Под ред. Руковицина ОА. ГЭОТАР-Медиа. Москва; 2015.
- Руководство по гематологии. 2-е изд. Под ред. Воробьева АИ. Медицина. Москва; 1985. Т. 2.
- Колосков АВ, Филиппова ОИ, Лыщев АА, Батурина ОА, Васильева МЮ, Гуляихина ДЕ и др. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), (G20210A) и гена MTHFR (C677T и A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга. Российский биомедицинский журнал. 2015; 16:682—9.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015; 9:2—52.
- Колосков АВ, Филиппова ОИ. Активность фактора V у женщин в Санкт-Петербурге. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 3:207—8.
- Колосков АВ, Батурина ОА, Лыщев АА, Филиппова ОИ, Столица АА, Целикова ЕВ и др. Тромботические и геморрагические риски у беременных женщин. Российский биомедицинский журнал. 2013; 14:880—90.

Остальные источники см. в References.

References

- Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem; Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Staatsdruckerei. Frankfurt. 1856.
- Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:502–12. doi: 10.1038/nrcardio.2011.91
- Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:140–56. doi: 10.1038/nrcardio.2013.211
- Hematology: national handbook. [Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo]. Rukovicin OA, ed. GEOTAR-Media. Moscow. 2015 (in Russian).
- Handbook of Hematology. [Rukovodstvo po gematologii]. 2nd ed. Vorobev AI, ed. Meditsina. Moscow. 1985. V.2 (in Russian).
- Nygaard KK, Brown GE. Essential thrombophilia: report of five cases. *Arch Intern Med*. 1937; 59:82–106.
- Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13:657–70.
- Dahlback B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. *FEBS Lett*. 2005;79:3310–6.
- Nesheim M, Wang W, Boffa M, Nagashima J, Bajzar L. Thrombin, thrombomodulin and TAFI in the molecular link between coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost*. 1997;78:386–91.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:1004–8.
- Bertina R, Koeleman B, Koster T, Rosendaal FR, Driven RJ, de Ronde H et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369:64–7.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698–703.
- Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood*. 1993;82:1989–93.
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993;342:1503–6.
- Svensson P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994;330:517–22.
- Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016;91:46–9. doi: 10.1002/ajh.24222
- Vos HL. Inherited defects of coagulation factor V: the thrombotic side. *J Thromb Haemost*. 2006;4:35–40.
- Asselta R, Tenchini ML, Duga S. Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side. *J Thromb Haemost*. 2006;4:26–34.
- Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms. *Thromb Haemost*. 2007;98:530–42.
- Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. *Biochemistry* 1992;31:3777–85.
- Jenny RJ, Pittman DD, Toole JJ, Kriz RW, Aldape RA, Hewick RM et al. Complete cDNA and derived amino acid sequence of human factor V. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:4846–50.
- Tracy PB, Eide LL, Bowie EJ, Mann KG et al. Radioimmunoassay of factor V in human plasma and platelets. *Blood*. 1982;60:59–63.
- Suehiro Y, Veljkovic DK, Fuller N, Motomura Y, Masse JM, Cramer EM et al. Endocytosis and storage of plasma factor V by human megakaryocytes. *Thromb Haemost*. 2005;94:585–92.
- Greengard J, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet*. 1994;343:1361–2.
- Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet*. 1994;343:1536–8.
- De Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood*. 1999; 93:1271–6.
- Zivelin A, Mor-Cohen R, Kovalsky V, Kornbrot N, Conard J, Peyvandi F et al. Prothrombin 20210G>A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago. *Blood*. 2006;107:4666–8.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995;346:1133–4.
- Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol*. 1996;95:579–86.
- Koloskov AV, Philippova OI, Lyshchev AA, Baturina OA, Vasileva MYu, Gulyaikhina DE et al. Frequencies of factor V (A506G), prothrombin (G20210A) and MTHFR (C677T and A1298S) polymorphisms in healthy blood donors in Saint-Petersburg. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2015;16:682–9 (in Russian).
- Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. *Flebologiya*. 2015;9:2–52 (in Russian).
- Ekim M, Ekim H, Yilmaz YK. The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population. *Hippokratia*. 2015;19:309–13.
- Emmerich J, Rosendaal F, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism — Pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86:809–16.
- Khor B, Van Cott EM. Laboratory evaluation of hypercoagulability. *Clin Lab Med* 2009;29:339–66. doi: 10.1016/j.clm.2009.03.002
- Koloskov AV, Philippova OI. Factor V activity in women in Saint-Petersburg. *Tromboz gemostaz i reologiya*. 2016;3:207–8 (in Russian).
- Castoldi E, Brugge J, Nicolaes G, Girelli D, Tans G, Rosing J. Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations. *Blood*. 2004;103:4173–9.
- Steen M, Norstrom E, Tholander A, Bolton-Maggs PH, Mumford A, McVey JH et al. Functional characterization of factor V-Ile359Thr: A novel mutation associated with thrombosis. *Blood*. 2004;103:3381–7.
- Franco R., Elion J, Tavella M, Santos SE, Zago MA. The prevalence of factor V Arg306->Thr (factor V Cambridge) and factor V Arg306->Gly mutations in different human populations. *Thromb Haemost*. 1999;81:312–3.

39. Norstrom E, Thorelli E, Dahlback B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood*. 2002;100:524–30.
40. Butenas S, van't Veer C, Mann KG. «Normal» thrombin generation. *Blood*. 1999;94:2169–78.
41. Pozzi N, Di Cera E. Prothrombin structure: unanticipated features and opportunities. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11:653–5. doi: 10.1586/14789450.2014.971763
42. Haynes LM, Bouchard BA, Tracy PB, Mann KG. Prothrombin activation by platelet-associated prothrombinase proceeds through the prethrombin-2 pathway via a concerted mechanism. *JBC*. 2012;287:38647–55. doi: 10.1074/jbc.M112.407791
43. Tans G, Janssen-Claessen T, Hemker HC, Zwaal RF, Rosing J. Meizothrombin formation during factor Xa-catalyzed prothrombin activation. Formation in a purified system and in plasma. *JBC*. 1991;266:21864–73.
44. Degen SJ, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for human prothrombin. *Biochemistry*. 1987;26:6165–77.
45. Pozzi N, Chen Z, Gohara DW, Niu W, Heyduk T, Di Cera E. Crystal structure of prothrombin reveals conformational flexibility and mechanism of activation. *JBC*. 2013;288:22734–44. doi: 10.1074/jbc.M113.466946
46. Pozzi N, Chen Z, Pelc LA, Shropshire DB, Di Cera E. The linker connecting the two kringles plays a key role in prothrombin activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:7630–5. doi: 10.1073/pnas.1403779111
47. Miranda-Vilela AL. Role of polymorphisms in factor V (FV Leiden), prothrombin, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine-synthase (CBS) genes as risk factors for thrombophilias. *Mini Rev. Med Chem*. 2012;12:997–1006.
48. Buchanan GS, Rodgers GM, Branch DW. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:397–411.
49. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010;121:1706–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906347
50. Bates S, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300
51. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169:610–5. doi: 10.1001/archinternmed.2008.589
52. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368:601–11. doi: 10.1016/S0140-6726(06)69204-0
53. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59:487–97. doi: 10.1097/GRF.0000000000000226
54. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2005;132:171–96. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x
55. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2010;7:e1000292. doi: 10.1371/journal.pmed.1000292
56. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:901–8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12771-7
57. Roquer H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczyński E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 2004;91:290–5. doi: 10.1160/TH-09-0596
58. Pickering W, Marriott K, Regan L. G20210A prothrombin gene mutation: prevalence in a recurrent miscarriage population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7:25–8.
59. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsamen H, Rorenhofen N, Hasbargen U et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46:124–31.
60. Koloskov AV, Baturina OA, Lyshchev AA, Philippova OI, Stolitsa AA, Tselikova EV et al. Thrombotic and hemorrhagic risks for pregnant women. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2013;14:880–90 (in Russian).