

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-247-259>

ТРОМБОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИАГНОСТИКА

Савчук Е.А.^{1*}, Мельниченко С.А.², Куртаджиева А.В.³, Савчук Е.О.¹, Максимова П.Е.⁴, Зяблицкая Е.Ю.¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

² ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», 295017, г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

³ ГБУЗ РК «Городская клиническая больница № 7», 295024, г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбофилия является частой причиной развития неврологических осложнений.

Цель: представить клиническое наблюдение развития ишемического инсульта (ИИ) у больного наследственной тромбофилией.

Основные сведения. Сообщается о мужчине, у которого в возрасте 30 лет развился ИИ в бассейне левой средне-мозговой артерии. Диагностическое исследование позволило установить, что развитию ИИ способствовала тромбофилия, обусловленная сочетанием полиморфных вариантов генов фибриногена (G-455A (G-467A)), метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T). Таким образом, наследственная тромбофилия явилась фактором риска развития ИИ у больного в молодом возрасте, поэтому при отсутствии традиционных факторов риска развития ИИ необходимо проведение генетического анализа на тромбофилию.

Ключевые слова: наследственные тромбофилии, полиморфизм генов, тромбоз, факторы тромбогенного риска, ишемический инсульт, антикоагулянты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: работа не имела финансовой поддержки.

Для цитирования: Савчук Е.А., Мельниченко С.А., Куртаджиева А.В., Савчук Е.О., Максимова П.Е., Зяблицкая Е.Ю. Тромбофилия как причина развития ишемического инсульта в молодом возрасте. Особенности клинических проявлений и диагностика. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(2):247–259. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-247-259>

THROMBOPHILIA AS A REASON FOR THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE AT YOUNG AGE. FEATURES OF THE CLINIC AND DIAGNOSIS

Savchuk E.A.^{1*}, Melnichenko S.A.², Kurtadzhieva A.V.³, Savchuk E.O.¹, Maksimova P.E.⁴, Zyablitskaya E.Yu.¹

¹ Medical Institute named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

² Semashko Republican Clinical Hospital, 295017, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 7, 295024, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

⁴ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Thrombophilia is a common cause of neurological complications.

Aim. to present a clinical observation of the development of ischemic stroke in a patient with hereditary thrombophilia.

Main findings. A case is presented of a man, aged 30, who developed an ischemic stroke in the basin of the left medial artery. A diagnostic study revealed that the development of the ischemic stroke was facilitated by thrombophilia caused by a combination of polymorphic variants of the fibrinogen genes (G-455A(G-467A)) and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T). Thus, hereditary thrombophilia was a risk factor for the development of ischemic stroke in the patient at a young age. Therefore, in the absence of traditional risk factors for the development of ischemic stroke, a genetic analysis for thrombophilia is necessary.

Keywords: hereditary thrombophilia, thrombosis, ischemic stroke, thrombogenic risk factors, hemostasis, anticoagulants, gene polymorphism

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship

For citation: Savchuk E.A., Melnichenko S.A., Kurtadzhieva A.V., Savchuk E.O., Maksimova P.E., Zyablitskaya E.Yu. Thrombophilia as a reason for the development of ischemic stroke at young age. Features of the clinic and diagnosis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(2):247–259 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-247-259>

Введение

Ежегодно в Российской Федерации (РФ) развивается до 450 000 случаев инсульта. Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидности в РФ. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в 2018 г. составила 31 % в структуре смертности от болезней системы кровообращения (263 600 человек) [1]. Чаще развивается ишемический инсульт (ИИ), который представляет собой клинический синдром острого сосудистого поражения головного мозга [1]. Общепризнанной патогенетической классификацией ИИ является классификация TOAST [2]. Выделяют пять патогенетических подтипов ИИ: вследствие атеросклероза крупных артерий — атеротромбоэмболический ИИ (АТИ), кардиоэмболический ИИ (КЭИ), вследствие окклюзии мел-

кого сосуда — лакунарный ИИ (ЛИ), ИИ другой установленной этиологии и ИИ неустановленной этиологии [2]. Если ранее инсульт считался заболеванием, которое встречается у людей пожилого возраста, имеющих такие факторы риска, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, кардиальная патология, то в последние десятилетия частота его выявления у людей молодого возраста ежегодно растет. Частота возникающих ИИ у людей молодого возраста возросла до 20 % среди инсультов всех возрастных групп, 25–43 % инсультов имеют неясные причины [3]. Возможной причиной ИИ у молодых людей может быть тромбофилия.

Тромбофилия остается мало изученной проблемой как причина развития ИИ, несмотря на высокий риск

летального исхода, формирование значимого неврологического дефицита и значительную склонность к рецидивирующему течению. Тромбофилия часто не является у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), т.к. ее диагностика требует проведения дополнительных (генетических) методов исследования, и как следствие гиподиагностики тромбофилии больным назначаются неэффективные препараты для вторичной профилактики ИИ. Все вышеперечисленное подчеркивает актуальность изучения тромбофилии как причины развития ИИ.

Термин «тромбофилия» заимствован из греческого языка, означает склонность (-philia: φίλῖα) к тромбообразованию (θρομβο) [4], венозной и/или артериальной тромбоэмболии [5] как следствие взаимодействия множественных факторов, наследственно обусловленных и/или приобретенных [6]. Термин «тромбофилия» был введен в 1998 г., и его использование в качестве поискового термина в базе данных PubMed в настоящее время достигает более 16 500 публикаций, подавляющее большинство из которых связано с наследственными формами этого состояния.

Генетически обусловленные нарушения в системе гемостаза определяют термином «наследственная тромбофилия». Среди наследственных тромбофилий наиболее изученными являются дефицит антитромбина, дефицит протеина С и протеина S, мутация фактора V Лейдена и мутация G20210A гена протромбина — их объединяют термином «классическая» наследственная тромбофилия. Первый случай наследственной тромбофилии был описан Olav Egeberg в 1965 г. в публикации о норвежской семье со склонностью к развитию венозных тромбозов, которая явилась результатом дефицита физиологического антикоагулянта антитромбина [7]. Впоследствии были идентифицированы различные формы наследственной тромбофилии, был изучен риск венозной тромбоэмболии каждого из этих тромбофилических состояний [7].

Патогенез тромбоза при тромбофилии включает сложные динамические взаимодействия каскада факторов свертывания крови с клетками крови, тромбоцитами и эндотелиоцитами, то есть тромбофилия является и многофакторным заболеванием [8], и проявлением взаимодействия одного или нескольких генетических, эпигенетических и/или приобретенных предрасполагающих факторов [9]. В развитии наследственной тромбофилии принимают участие гены факторов свертывания крови и фибринолиза, а также гены ферментов, контролирующих обмен фолиевой кислоты. Однако факт наличия у человека генетической предрасположенности не означает обязательного развития тромботического события в течение жизни.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение развития ИИ у больного наследственной тромбофилией.

Клиническое наблюдение

Мужчина 1992 года рождения находился на лечении в неврологическом отделении для больных с ОНМК регионарного сосудистого центра (РСЦ) ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» с 25.12.22 по 20.01.23. При поступлении жалоб не предъявлял ввиду сенсомоторной афазии. Анамнез заболевания собран со слов брата: заболел остро, около 20:00 25.12.2023 г., когда внезапно нарушилась речь и возникла слабость в правой руке. Родственниками была вызвана скорая медицинская помощь, больной доставлен в РСЦ, осмотрен неврологом, реаниматологом, проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга, и с диагнозом ИИ в левой средней мозговой артерии (СМА) госпитализирован в неврологическое отделение для больных с ОНМК. При сборе анамнеза было установлено, что в марте 2022 г. у него развился тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, по поводу которого больной длительно принимал ривароксабан, последний прием был за 2 недели до госпитализации.

При поступлении состояние больного было тяжелым: дыхание — спонтанное, эффективное, частота дыхательных движений — 16 в мин, насыщение гемоглобина кислородом, по данным пульсоксиметрии, 99 %. Артериальное давление при поступлении — 140/80 мм рт. ст., пульс — 72 удара в минуту, ритмичный, индекс массы тела — 23. Сознание было ясное, по шкале комы Глазго — 12 баллов из-за афазии. Контакт с больным был резко затруднен ввиду выраженной моторной, легковыраженной сенсорной афазии. На простые вопросы в формате «да/нет» отвечал кивками, просьбы выполнял после неоднократных повторений и с ошибками, исправлял после демонстрации. Лицо было асимметрично, сглажена носогубная складка справа, девиация языка вправо, афония, глоточный рефлекс сохранен. Выявлен выраженный парез правой руки (сила правой руки в проксимальном отделе снижена до 3 баллов, в кисти до 2 баллов), правосторонняя гемипарестезия. Сухожильные рефлексы с конечностей — в норме, симметричны, симптом Бабинского справа. Координаторные пробы выполнял удовлетворительно слева, справа проверить было невозможно ввиду пареза. Оценка по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — 12 баллов, оценка состояния по шкале Рэнкин — 3 балла [10, 11]. При КТ головного мозга были выявлены изменения, соответствовавшие ранним признакам ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА: сглаженность борозд, извилин, утрата контраста между серым и белым веществом головного мозга (рис. 1 А).

Учитывая поступление больного в период «терапевтического окна», отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии, был проведен внутривенный тромболитический активатором плазминогена (препарат «фортелизин») однократно в дозе

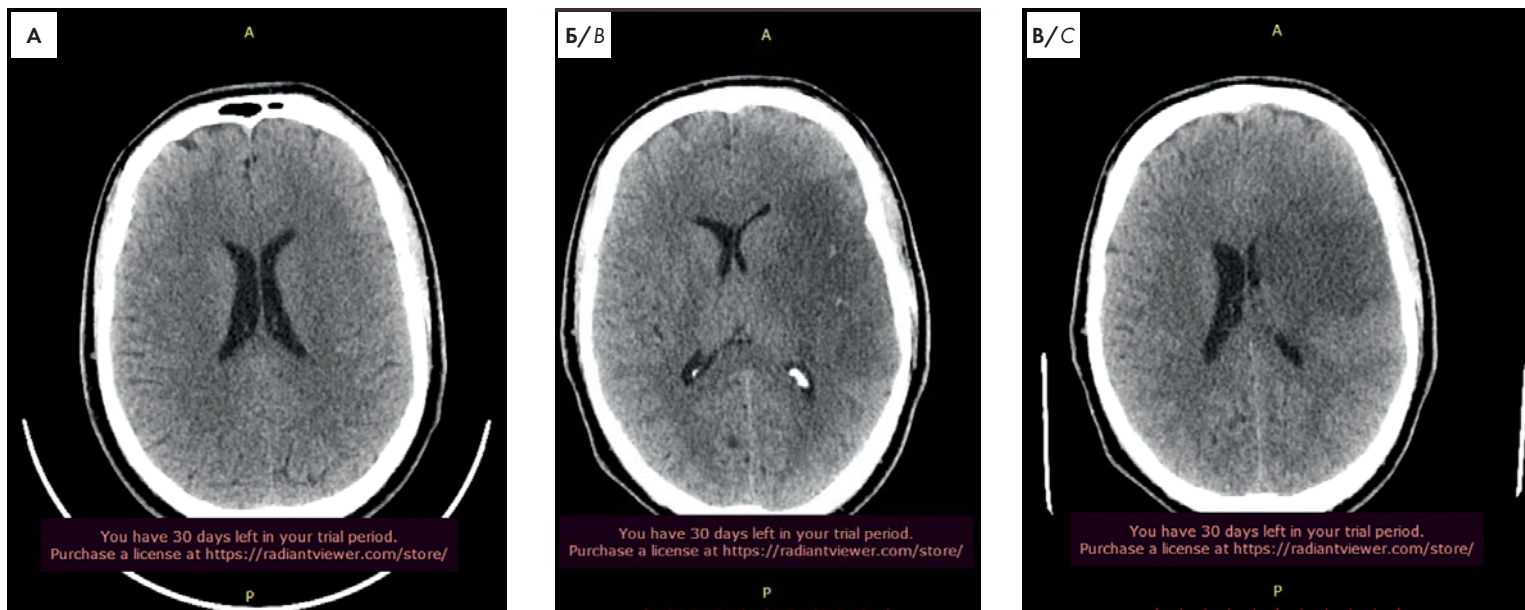


Рисунок 1. КТ головного мозга с признаками ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА: А — в момент поступления больного; Б, В — после тромболиза на второй день пребывания в стационаре
Figure 1. CT scan of the brain with signs of acute ischemic cerebral circulation disorder in the basin of the left middle cerebral artery: А — at the time of admission of the patient; В, С — after thrombolysis on the second day of hospital stay

10 мг. После тромболиза состояние больного незначительно улучшилось — выросла сила в правой кисти до 3 баллов, уменьшилась оценка по шкале NIHSS до 11 баллов. Однако продолжала сохраняться сенсорная афазия легкой степени выраженности, выраженная моторная афазия, правосторонний умеренно выраженный гемипарез, правосторонняя гемигипестезия. 26.12.22 при КТ в левой лобно-теменно-височной области определялся гиподенсивный участок (19–23 НУ) размерами 86×44×68 мм с нечеткими неровными контурами. Левая СМА была гиперденсивна в сегментах М1–М2–М3, срединные структуры головного мозга смещены до 1 мм вправо (рис. 1 Б, В). Полученная гиперденсивность левой СМА свидетельствовала о вероятном внутрисосудистом тромбозе на уровне сегментов М1–М2–М3.

Больной был обследован в соответствии с клиническими рекомендациями для выявления причин развития ИИ. В общем анализе крови, биохимических анализах патологии не было выявлено за исключением повышения концентраций аланинаминотрансферазы до 69 ед/л, аспартатаминотрансферазы до 95,1 ед/л. При повторном исследовании концентрации трансаминаз соответствовали референтным значениям. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. В липидограмме: общий холестерин 2,8 ммоль/л, триглицериды 1,01 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,11 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 1,15 ммоль/л. При исследовании гемостаза выявлено увеличение в плазме концентраций фибриногена, D-димера, свидетельствовавшее о процессе тромбообразования, незначительное повышение активности

протеина С, антитромбина III, указывавшее на включение компенсаторных противосвертывающих механизмов тромбообразования, что сопровождалось удлинением протромбинового времени (табл. 1).

Таким образом, у больного с ИИ неуточненного подтипа преобладала активность тромбообразования, что требовало исключения антифосфолипидного синдрома (АФС). У больного отмечались нормальные значения лабораторных показателей (антител к фосфолипидам классов IgM, IgG, кардиолипину) за исключением слабоположительного волчаночного антикоагулянта (1,09 у.е. при норме <1 у.е). Позитивный волчаночный антикоагулянт свидетельствовал о высоком риске тромбоэмболических осложнений. Повторное исследование волчаночного антикоагулянта было нецелесообразно, учитывая возобновленный прием ривароксабана.

При электрокардиографии (ЭКГ) ритм был синусовый. При холтеровском ЭКГ мониторингировании ритм сохранялся синусовый, выявлены единичные экстрасистолы, сегмент ST был без клинически значимой динамики. При эхокардиографии была выявлена митральная регургитация 1 степени, подклапанная трикуспидальная регургитация, полости сердца были не расширены, тромбы в полостях сердца не выявлены. При УЗИ сосудов головы и шеи комплекс «интима-медиа» с обеих сторон был не утолщен, дифференциация на слои сохранена, гемодинамически значимых препятствий кровотоку не выявлено. При УЗИ вен нижних конечностей тромботических масс в просвете вен не обнаружено.

После проведенного обследования больному был установлен диагноз: «ИИ в бассейне левой СМА,

Таблица 1. Данные исследований гемостаза
Table 1. Data from hemostasis studies

Показатель Indicator	Результат Result	Референсные значения Reference values
АЧТВ, сек/APTT, s	30,9	25,1–36,6
ТВ, сек/TT, s	20,7	15,8–24,9
Протромбин по Квику, % Quick prothrombin, %	79	69–143
Фибриноген, г/л Fibrinogen g/L	4,55	1,8–4,0
МНО/INR	1,8	0,8–1,14
D-димер, нг/мл/D-dimer ng/mL	347	<243
АТ III, %	128	75–125
Протеин С/Protein C, %	142	70–140
Протеин S/Protein S, %	118	74,1–146,1

Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, АТ III — антитромбин III.

Notes: APTT Activated partial thromboplastin time, TT — Thrombin time, INR — International normalized ratio, AT III — antithrombin III.

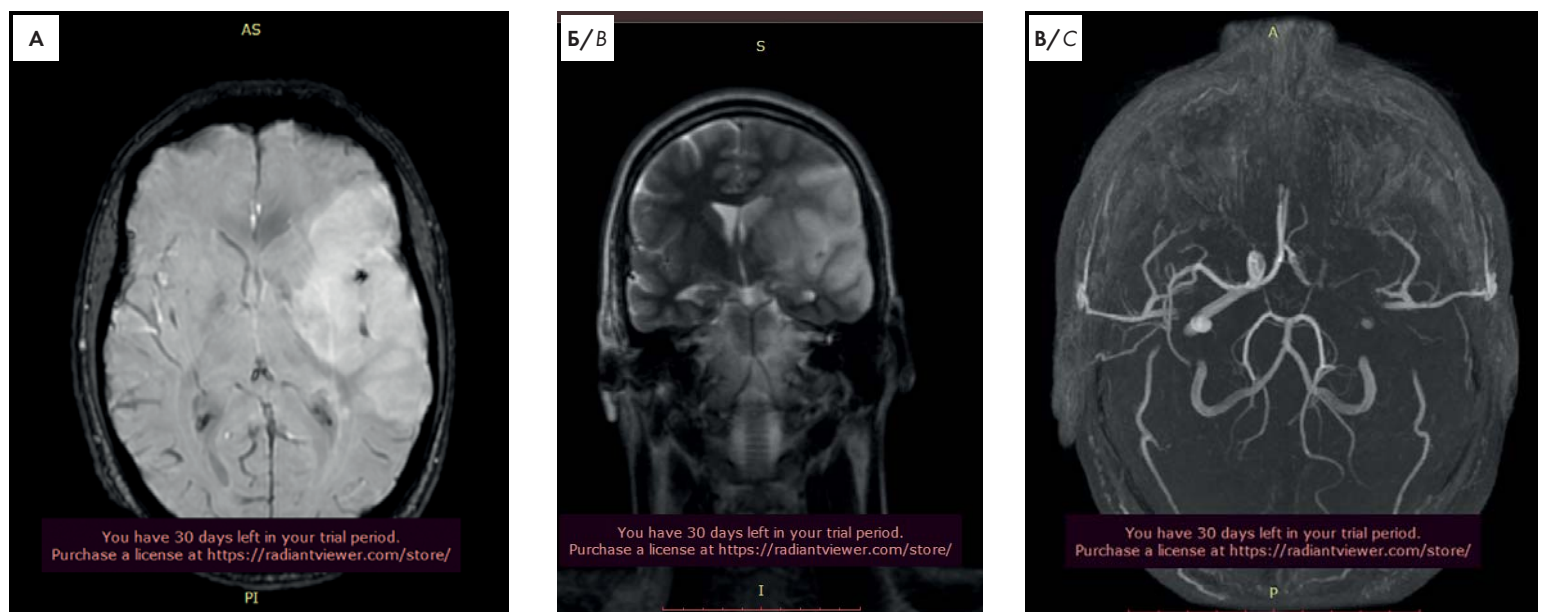


Рисунок 2. Результаты МРТ головного мозга и КТ в ангиорежиме: А, Б — МРТ картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. Вероятно, гипоплазия левых внутренних сонных артерий и средней мозговой артерии; В — КТ в ангиорежиме — окклюзия левой средней мозговой артерии

Figure 2. Visualization (MRI and CT) of the brain and its vessels: A, B — MRI picture of acute ischemic cerebral circulation disorder in the basin of the left middle cerebral artery. Most likely hypoplasia of the left internal carotid arteries and the middle cerebral artery; C — CT with the phenomena of occlusion of the arteries of the brain

неуточненный подтип». Поскольку были исключены такие факторы риска развития инфаркта мозга, как атеросклероз, патология сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, был продолжен поиск причин ИИ.

29.12.2022 была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением, при которой выявлена в левой лобно-височной области (с распространением на базальные ядра) зона неравномерно повышенного сигнала на T2 и FLAIR, сниженного сигнала на T1W, размерами 61×97×69 мм, с признаками ограничения диффузии. Определялась зона выпадения сигнала на SWAN от сегментов M1 и M2 левой СМА; определялось смещение срединных структур вправо до 3,5 мм, асимметрия боковых желудочков. На МРТ

ангиограммах артерий мозга определили уменьшение диаметра и снижение сигнала от левых внутренних сонных артерий (ВСА) и СМА (рис. 2 А, Б), что свидетельствовало о вероятной окклюзии данных артерий.

С целью уточнения состояния сосудов головного мозга 31.12.22 была выполнена КТ-ангиография сосудов головы и шеи (рис. 2 В). По Европейскому методу расчета степени стеноза (European Carotid Surgery Trial, ESCT) [12], согласно которому диаметр просвета в наиболее узкой части стенозированного участка соотносится с расчетной величиной диаметра просвета сосуда, в устье левой ВСА выявлен 30% локальный стеноз, также выявлены гипоплазии левой ВСА, окклюзии левой ВСА в супраклиноидном отделе, окклюзии левой СМА.

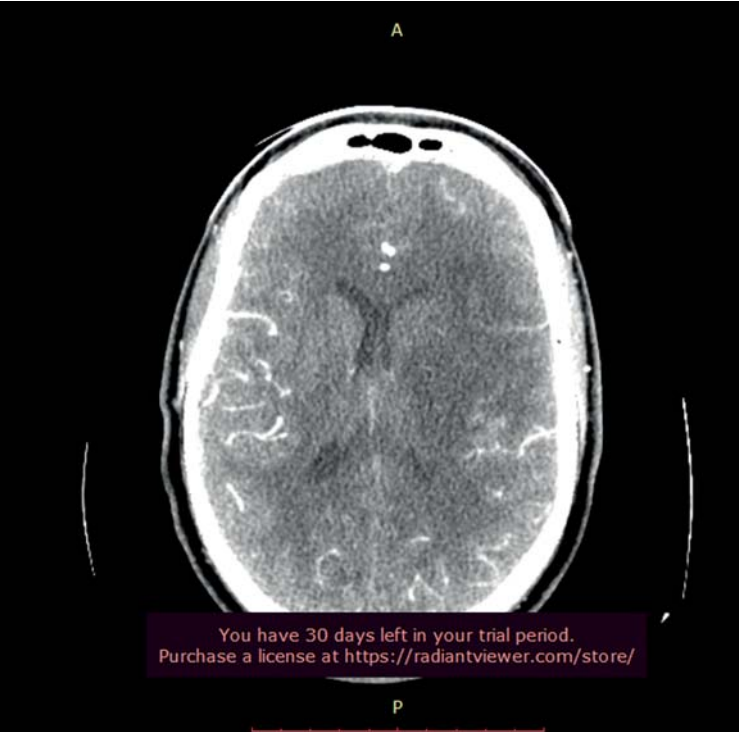


Рисунок 3. КТ картина гипоперфузии левого полушария головного мозга
Figure 3. CT picture of hypoperfusion of the left hemisphere of the brain

В устье левой ВСА определялась пристеночная мягкотканая атеросклеротическая бляшка, вызывавшая локальный стеноз просвета левой ВСА на 30% по ESCT (минимальный диаметр 3,9 мм). Левая СМА в сегменте М1 контрастировалась слабее правой, была меньшего

диаметра, в устье нитевидная; в области бифуркации и М2 сегменте не контрастировалась. Передние мозговые артерии были расположены обычно, не изменены. Базилярная и задние мозговые артерии были не изменены. Передняя и обе задние соединительные артерии прослеживались. Таким образом, при проведении исследования сосудов был выявлен тромбоз левой СМА в сегментах М1 и М2.

С целью изучения церебрального кровотока 03.01.23 была выполнена КТ-перфузия головного мозга. Перфузия исследована на 8 последовательных срезах толщиной 5 мм на уровне базальных ганглиев. Параметры кровотока: МТТ (среднее время транзита): в правом полушарии 6,1 с, в левом — 14,5 с. Скорость мозгового кровотока: в правом полушарии — 35 мл/100 г/мин., в левом полушарии — 22,5 мл/100 г/мин. Объем мозгового кровотока: в правом полушарии — 2,7 мл/100 г, в левом полушарии — 3,2 мл/100 г (рис. 3). Полученные результаты свидетельствовали о распространенности очага ишемии в левой гемисфере.

Учитывая наличие тромбоза вен нижних конечностей в анамнезе, проведен генетический анализ на тромбофилию (табл. 2) и концентрацию гомоцистеина.

У больного было выявлено сочетание полиморфизма генов тромбофилии: генов метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР): C677T, FGB: G-455A (G-467A) в гетерозиготной форме и ITGA2: C807T в гомозиготной форме, что свидетельствовало о мультигенной

Таблица 2. Результаты генетического исследования от 30.12.22
Table 2. Results of the genetic study dated 30.12.22

Показатель/Indicator	Результат/Result
Ген FII/Gene FII	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген FV/Gene FV	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген FVII/Gene FVII	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген FXIII/Gene FXIII	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген SERPINE/Gene SERPINE	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген МТГФР: C677T (Ala222Val) Gene MTHFR: C677T (Ala222Val)	Полиморфизм в гетерозиготной форме Polymorphism in heterozygous form
Ген МТГФР A1298 (Glu429Ala) Gene MTHFR: A1298 (Glu429Ala)	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген метионин-синтаза: Asp919Gly (A2756 P) Gene Methionine synthase: Asp919Gly (A2756 P)	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген метионин-синтаза-редуктаза Lle22Met (A66G) Gene Methionine synthase reductase Lle22Met (A66G)	Мутация не обнаружена Mutation not detected
Ген фибриногена: G-455A (G-467A) Gene of Fibrinogen	Полиморфизм в гетерозиготной форме Polymorphism in heterozygous form
Ген интегрин альфа-2: C807T Gene Integrin alpha-2: C807T	Полиморфизм в гомозиготной форме Polymorphism in homozygous form

Примечания: F — фактор свертывания.
Note: F — coagulation factor.

тромбофилии. Гетерозиготная форма носительства полиморфизма гена *МТГФР* может приводить к незначительному повышению концентрации гомоцистеина. Концентрация гомоцистеина составила 13,11 мкмоль/л (в норме — до 15 мкмоль/л).

Полиморфизм гена *фибриногена* G-455A (G-467A) в гетерозиготной форме предрасполагает к повышению концентрации фибриногена в крови, ИИ. У больного была выявлена гиперфибриногенемия. Полиморфизм *интегрина альфа-2*: C807T в гомозиготной форме ассоциирован с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, формированием тромбов, риском инфарктов миокарда и ИИ. Таким образом, выявленное сочетание полиморфизмов генов тромбофилии — генов *МТГФР* (C677T), *фибриногена* (G-455A (G-467A)) в гетерозиготной форме и *интегрина альфа-2*: C807T в гомозиготной форме (мультигенная тромбофилия) явилось причиной развития нарушений в системе гомеостаза (гиперфибриногенемии, повышения концентрации D-димера) и тромбозов в молодом возрасте. На основании проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования, исключения кардиальных источников эмболии и атеросклеротического поражения церебральных артерий был установлен уточненный подтип ИИ: «тромбофилия — носительство полиморфизмов генов: *МТГФР*, *фибриногена*, *интегрина альфа-2*». Учитывая анамнез, рецидивирующие тромбозы крупных сосудов, наличие полиморфизма генов, больному было рекомендовано продолжить начатую с третьих суток развития ИИ терапию эноксапаринном натрия 8000 анти-Ха МЕ (0,8 мл) подкожно, ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут. длительно, контроль гемограммы, коагулограмма в динамике. При выписке из стационара рекомендован пожизненный прием антикоагулянтов, дезагрегантов: ривароксабана 20 мг/сут., ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут., фолиевой кислоты 2–5 мг/сут.

За время нахождения в неврологическом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» было проведено лечение: сульфат магнесии, калия аспарагината гемигидрат, магния аспарагината тетрагидрат, цитиколин, церебролизин, эноксапарин натрия, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, амитриптилин, периндоприл, метоклопрамид. Реабилитационные мероприятия включали в себя: позиционирование, кинезотерапия, эрготерапия, лечебная ходьба (с опорой); массаж правой верхней конечности (щадящий). Когнитивные тренировки, пальцевая гимнастика и упражнения на межполушарную координацию. За время лечения отмечена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, выросла сила в правой руке и ноге, расширился объем понимаемой речи. Шкала Рэнкин — 4 балла, Бартела — 35 баллов, Ривермид — 3 балла, модифицированная шкала — 4 балла [10, 11]. Переведен в компенсированном состоянии для дальнейшего лечения в отделение

медицинской реабилитации для больных с нарушением функции головного мозга на базе ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Рекомендовано: продолжить постоянный прием ривароксабана 20 мг/сут, ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут, аторвастатина 20 мг; холина альфосцерата 800 мг/сут в течение 2 месяцев.

Обсуждение

В настоящее время наиболее часто тестируемые наследственные тромбофилии включают дефицит анти-тромбина, протеина С или протеина S, а также мутации усиления функции фактора V Лейдена (FVL) и протромбина G20210A (PGM). Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β 2-гликопротеину 1, которые являются лабораторными признаками АФС, также включают в панель тестирования на тромбофилию. Факторы доказанных и предполагаемых причин наследственных тромбофилий приведены в таблице 3 [3–6, 9].

В таблице 3 упомянуты дефекты, которые ассоциированы с тромбофилией, но доказательства для которых сомнительны, например дефицит фактора XII, снижение фибринолиза из-за дефектного высвобождения активаторов плазминогена, мутации тромбомодулина [13]. Это связано с небольшим количеством исследований и продолжением активного научного поиска в настоящее время.

Интерес представляет взаимосвязь тромбофилии и ИИ. Наличие мутации генов фактора V Лейдена и протромбина 20210 достоверно связано с развитием ИИ у детей и взрослых в возрасте до 40 лет, в женской популяции прием контрацептивов существенно повышает риск ИИ такой категории больных [14]. Гипергомоцистенемия является основным фактором риска ИИ, болезни Альцгеймера, а дефицит витамина B₁₂ или B₉ повышает риск ишемических осложнений [15]. Гипергомоцистенемия может возникать в результате мутации гена *МТГФР*. Фермент МТГФР картирован на хромосоме 1 на конце короткого плеча (1p36.6). Этот фермент важен для метаболизма фолиевой кислоты, который является неотъемлемым процессом клеточного метаболизма при метилировании ДНК, РНК и белков.

Мутация гена *МТГФР*, вызывающая полиморфизм C677T, расположена в экзоне 4, что приводит к превращению валина в аланин в кодоне 222, полиморфизм, который снижает активность этого фермента [16]. Наиболее распространенными полиморфизмами генов МТГФР в общей популяции являются варианты C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131), которые влияют на термостабильность МТГФР [15]. Гомозиготные формы мутации связаны с более выраженным изменением синтеза гомоцистеина и ростом его концентрации по сравнению с гетерозиготными формами мутации [16]. Гипергомоцистенемия упоминается как признанный фактор риска тромбоза [17].

Таблица 3. Доказанные и предполагаемые причины наследственных тромбофилий
Table 3. Proven or Postulated Causes of Inherited Thrombophilia

Доказанные причины Proven reasons	Предполагаемые причины и предрасполагающие факторы Suspected causes and predisposing factors
Дефицит антитромбина Antithrombin deficiency	Дефицит плазминогена Plasminogen deficiency
Дефицит протеина C Protein C deficiency	Беременность Pregnancy
Дефицит протеина S Protein S deficiency	Сниженное высвобождение активатора плазминогена Reduced release of plasminogen activator
Фактор V Лейдена (устойчивый к активации протеином C) (F5) Factor V Leiden (resistant to activation by protein C) (F5)	Повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена Elevated levels of plasminogen activator inhibitor
Мутация гена протромбина 20210A (F2) Prothrombin gene mutation 20210A (F2)	Мутации тромбомодулина Thrombomodulin mutations
Дисфибриногенемия (редко) Dysfibrinogenemia (rare)	Дефицит фактора XII Factor XII deficiency
Повышенная активность фактора VIII (этиология подлежит уточнению) Elevated levels of factor VIII (etiology to be determined)	Повышенное содержание обогащенного гистидином гликопротеина Increased content of histidine-enriched glycoprotein
Мутация V617F гена JAK 2 Mutation V617F of the JAK 2 gene	Прием эстрогенов Estrogen intake
Полиморфизм гена МТГФР MTHFR gene polymorphism	
Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	
Миелопролиферативные заболевания Myeloproliferative diseases	
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	

Функциональные генетические вариации МТГФР, которые могут привести к нарушению метаболизма гомоцистеина и гипергомоцистеинемии, участвуют в развитии тромботических нарушений [16]. Однако представители Американской коллегии медицинской генетики и геномики предлагают отказаться от определения полиморфизмов генов фолатного цикла, т.к. некоторые метаанализы не подтверждают значимой ассоциации между полиморфизмом этих генов и рисками венозных и артериальных тромбозов [18].

С точки зрения вклада генетически обусловленных факторов риска развития ИИ особое внимание направлено на наследственные тромбофилии, которые возникают из-за мутаций в генах, участвующих в выработке прокоагулянтов (мутации усиления функции) или антикоагулянтов (мутации потери функции) [19]. К первой категории относятся мутации в генах, кодирующих факторы свертывания крови (F): FII, FV, FVIII, FIX и FXII (F2, F5, F8, F9, F12), а ко второй категории относятся гены антитромбина и белков C, S и Z. Наиболее часто наследственная тромбофилия обусловлена заменой оснований в положении 1691 в гене, кодирующем фактор V — фактор V Лейдена [20]. Эта мутация встречается примерно у 5% населения европеоидной расы, гораздо реже встречается у афроамериканцев и редко — у азиатов. Мутация делает активированный фактор V более устойчивым

к протеолитическому расщеплению активированным протеином C [20].

Другой наследственной мутацией является мутация в промоторной области гена протромбина 20210, которая кодирует увеличение синтеза протромбина; у людей с этой мутацией содержание протромбина в среднем на 130% выше нормы [13]. Риск венозного тромбоза при этой мутации аналогичен увеличению концентрации протромбина. Мутация наблюдается у 1–3% лиц европейского происхождения; как и FV Лейдена, он редко встречается у коренных жителей Африки или Азии [21]. Как и в случае с FV Лейдена, наблюдается повышенная частота этой мутации при инсульте у детей.

У больных, гетерозиготных по дефициту протеина C, наблюдается повышенная частота венозных тромбозов. М. Camerlingo и соавт. [21] наблюдали дефицит протеина C у 3 из 50 больных с ИИ в возрасте до 45 лет. Все были мужчинами, ни у кого не было гипертонии или мигрени, но анамнез курения не был собран.

Дефицит протеина S может быть наследственным или обусловлен повышенным связыванием с C4b-связывающим белком [22]. Последнее может наблюдаться у больных сепсисом, наличием антифосфолипидных антител, при беременности или при приеме гормонов. Описаны тромбозы церебральных сосудов у больных с дефицитом протеина S. Авторы [23] со-

общили, что у 13 из 33 молодых больных с ИИ наблюдалось сниженное содержание белка S. В крупном исследовании R. L. Sacco и соавт. [24] наблюдали, что у 21 из 103 больных с церебральным инфарктом наблюдалось значительное снижение ($p < 0,0001$) содержания свободного белка S.

Протеин Z — еще один витамин K-зависимый белок, обладающий антикоагулянтными свойствами. Он служит кофактором ингибитора Z-зависимой протеазы; вместе они инактивируют фактор Ха. M. Vasse и соавт. [25] изучили 169 больных с ИИ. Содержание протеина Z анализировали через 3 месяца после острого события, 20% больных, перенесших ИИ, имели низкую концентрацию в плазме белка Z (<1 мг/л), тогда как среди здоровых и больных с предшествующим венозным тромбозом доля лиц с плазменной концентрацией протеина Z <1 мг/л составила лишь 5%. Был сделан вывод, что дефицит белка Z является фактором риска ИИ, но не венозной тромбоэмболии.

Таким образом, наследственные тромбофилии, такие как мутации генов FV Лейдена и протромбина 20210, а также дефицит белков C, S и Z, повышают риск ИИ у лиц в возрасте до 40 лет.

Предрасположенность к тромботическим событиям может быть также обусловлена полиморфизмом в генах фибриногена, интегрин альфа-2, SERPINE1 (кодирующего ингибитор активатора плазминогена типа 1), метионин-синтаза-редуктазы (кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза-редуктазу), метионин-синтазы (кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтазу) [26]. Однако их связь с тромбозом не всегда является убедительной, так как при одиночных мутациях эффект может быть слишком мал и сильно не повлияет на тактику лечения [27]. При этом одновременное выявление нескольких генетических факторов предрасположенности к тромбофилическим состояниям значительно увеличивает риск развития тромбозов [26, 27]. Рутинное генетическое тестирование вариантов этих генов без клинически значимой связи с тромбозом не рекомендуется [28].

При мутации в гене фибриногена, кодирующего бета-субъединицу фибриногена, повышается синтез фибриногена, вследствие чего возрастает риск периферических и коронарных тромбозов, риск тромбоэмболических осложнений [28]. Исследовали [29, 30] взаимосвязь между полиморфизмом $-148C>T$ в гене β -фибриногена и риском ИИ. Результаты метаанализа показали, что полиморфизм $-148C>T$ в гене фибриногена является маркером предрасположенности к ИИ [29, 30].

Среди факторов, повышающих риск развития тромбозов, важны гены тромбоцитарных рецепторов. При дефекте гена рецептора к коллагену усиливается прилипание тромбоцитов к эндотелию сосудов и друг к другу, что ведет к повышенному тромбо-

образованию. При нарушениях, обусловленных мутациями в этих генах, повышается риск тромбозов, инфаркта миокарда, ИИ [31]. В одном исследовании изучалась связь полиморфизма BglII в гене интегрин $\alpha 2\beta 1$ (ITGA2) и полиморфизмов (894G/T и $-786T/C$) с ИИ. Исследование предполагает, что вариант BglII в ITGA2 связан с предрасположенностью к ИИ. Кроме того, полиморфизмы 894G/T и $-786T/C$ могут рассматриваться как генетические факторы риска развития ИИ [31]. В метаанализе изучена связь полиморфизма гена интегрин альфа2 (ITGA2)-C807T (rs1126643) с предрасположенностью к ИИ. Суммарно были включены 15 исследований с 2242 случаями и 2408 наблюдениями в контрольных группах. Результаты данного метаанализа показали, что полиморфизм C807T гена ITGA2 может быть чувствительным предиктором риска ИИ [32].

Высокий риск развития ИИ наблюдается у больных с коагулопатией, вызванной серповидноклеточной анемией, АФС, умеренный риск — у больных с дефицитом протеина S, мутацией FV (Лейдена), мутацией гена протромбина, гипергомоцистеинемией, низкий риск — с дефицитом протеина C, антитромбина III плазминогена, дисфибриногенемией [3]. Среди приобретенных тромбофилий актуальна взаимосвязь АФС с транзиторными ишемическими атаками, инфарктом мозга, синдромом Снеддона и деменцией [14].

По данным А. П. Момота [33], обследование на тромбофилию необходимо проводить у больных с ИИ неуточненного генеза при развитии в возрасте моложе 45 лет, при рецидивирующих тромбозах в анамнезе, с нетипичной локализацией тромбоза, при немотивированных тромбозах, у родственников больных с установленной тромбофилией при подготовке к операции, перед назначением гормональной контрацепции, гормонотерапии. Диагностика тромбофилий включает исследования количества тромбоцитов, коагулограммы, продукты деградации фибрина, Д-димера, растворимые фибрин-мономерные комплексы, концентрацию гомотеина, волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидные антитела к кардиолипину и антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1, относящихся к классу иммуноглобулинов (Ig) G и M, а также оценку противосвертывающей системы: активность протеинов C, S, антитромбина III. В остром периоде тромбоза в связи с повышенным потреблением таких факторов, как: протеин C, протеин S и антитромбин, могут быть колебания их значений. В связи с этим исследование данных факторов нецелесообразно [33, 34].

Для проведения тестирования больных с тромбозами существует двухступенчатый алгоритм: первый этап включает в себя проведение генетического тестирования на наличие лейденской мутации и полиморфизма G20210A гена протромбина, а также тестирование на АФС (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и $\beta 2$ -гликопротеину) на фоне

приема антикоагулянтов; при отрицательных результатах назначается отмена антикоагулянтов (варфарин на 2–4 недели, а прямые оральные антикоагулянты на 5 периодов полувыведения). Второй этап заключается в оценке активности антитромбина, протеина С и S. При этом запрещается проведение второго этапа ранее 3 месяцев после эпизода тромбоза. Если проводится тестирование здоровых лиц, то в проведении двухступенчатого алгоритма нет необходимости [33, 34].

Выявление и скрининг наследственной тромбофилии как фактора развития ИИ должны представлять собой всестороннюю оценку протромботического состояния больного, а не только лабораторные методы диагностики. Однако в настоящее время в клинических рекомендациях по ведению больных с тромбофилией подбор антикоагулянтов часто определяется клинической ситуацией, а не причиной тромбофилии. Вне зависимости от результатов наследственного тестирования эпизод венозной тромбоэмболии при низком геморрагическом риске является основанием для назначения антикоагулянтной терапии [35], длительность которой определяется клинической ситуацией [34].

В представленном клиническом наблюдении больного молодого возраста с ИИ в бассейне левой СМА отмечено отсутствие критериев атеротромботического патогенетического подтипа ИИ (отсутствие по данным дуплексного сканирования стеноза более 50%, окклюзии интракраниальной или экстракраниальной артерии ипсилатеральной пораженному полушарию, нестабильной атеросклеротической бляшки). Также исключен кардиоэмболический подтип ИИ, к факторам высокого риска которого относят механические протезы клапанов сердца, фибрилляцию предсердий, митральный стеноз с фибрилляцией предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, синдром слабости синусового узла, «свежий» инфаркт миокарда (менее 4 недель), дилатационную кардиомиопатию, глобальную патологию

движений стенки миокарда, миксому, инфекционный эндокардит, наличие в анамнезе тромбоза вен нижних конечностей. При этом генетическое исследование выявило сочетание полиморфизма генов тромбофилии: *МТТФР* (С677Т), *фибриногена* (G-455A (G-467A)) в гетерозиготной форме и *интегрина альфа 2* (С807Т) в гомозиготной форме (мультигенная тромбофилия), которые, вероятно, явились причиной развития нарушений в системе гомеостаза, тромбозов вен нижней конечности, инфаркта мозга в молодом возрасте.

После проведенного обследования был установлен диагноз: «Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (25.12.2022), другой уточненный подтип (тромбофилия — носительство полиморфизмов генов: *МТТФР*, *фибриногена*, *интегрина альфа 2*). Системный тромболизис от 25.12.22. Нарушение свертывания крови. Рецидивирующие тромбозы крупных сосудов».

Таким образом, наследственная тромбофилия является фактором высокого риска развития ИИ в молодом возрасте. При отсутствии традиционных факторов риска развития ИИ, таких как гипертоническая болезнь, атеросклероз, патология сердца, необходимо проведение расширенного диагностического исследования, в том числе генетического анализа на тромбофилию с целью коррекции методов вторичной профилактики. В рассмотренном клиническом наблюдении развитие ИИ обусловлено тромбофилией с сочетанием полиморфных вариантов генов *фибриногена*, *МТТФР* и *интегрина альфа 2* и с нарастанием неврологического дефицита, а также с утяжелением общего состояния больных к концу острого периода заболевания. Генетически обусловленная тромбофилия способствуют раннему дебюту ИИ и определяет ведущий патогенетический подтип болезни. Носительство двух и более генных комбинаций повышает риск развития ИИ.

Литература

1. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2021: 14–5. http://disuria.ru/_ld/11/1106_kr21G45G46I63MZ.pdf?ysclid=luusllem7g693445775
2. Пизова Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 34–8.
3. Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(4): 71–6. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8.
4. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49(4): 618–29. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y.
5. Nowak-Göttl U., Kurnik K., Krümpel A., Stoll M. Thrombophilia in the young. Hamostaseologie. 2008; 28(1–2): 16–20.
6. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. Crit Care Med. 2010; 38(2 Suppl): S3–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.

References

1. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Moscow, 2021: 14–5. http://disuria.ru/_ld/11/1106_kr21G45G46I63MZ.pdf?ysclid=luusllem7g693445775. (In Russian).
2. Pizova N.V. Subtypes of ischemic cerebrovascular accidents at a young age: diagnosis and treatment. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psichosomatika. 2012; 4: 34–8. (In Russian).
3. Pizova N.V. Ischemic stroke and hereditary thrombophilic conditions. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2017; 11(4): 71–6. (In Russian). DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8.
4. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49(4): 618–29. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y.
5. Nowak-Göttl U., Kurnik K., Krümpel A., Stoll M. Thrombophilia in the young. Hamostaseologie. 2008; 28(1–2): 16–20.
6. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. Crit Care Med. 2010; 38(2 Suppl): S3–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.

7. Abildgaard U. Olav Egeberg--arvelig antitrombinmangel og trombofili. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2001; 121(5): 604–5.
8. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353(9159): 1167–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0.
9. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. 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(10): 3698–703.
10. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999; 30(8): 1538–41. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1538.
11. Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F., Bradshaw C.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991; 13(2): 50–4. DOI: 10.3109/03790799109166684.
12. Максимова А.С., Буховец И.Л., Бобрикова Е.Э. и др. Клиническое применение ультразвуковой оценки градиента сужения просвета внутренней сонной артерии при атеросклеротическом поражении. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2022; 28(2): 27–35. DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-2-27-35.
13. Koster T., Rosendaal F.R., Briet E., Vandenbroucke J.P. John Hagemann's factor and deep-vein thrombosis: Leiden Thrombophilia Study. *Br J Haematol*. 1994; 87(2): 422–4.
14. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2003; 10(3): 21–33. DOI: 10.1310/L9KD-N5N8-69X0-08QK.
15. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015; 58(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
16. Simonenko M. What is the association between MTHFR gene polymorphisms and venous thromboembolism? *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(2): 118–9. DOI: 10.1177/2047487318806576.
17. Zeng J., Zeng Q. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: A meta-analysis of 99 genetic association studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(2): 120–34. DOI: 10.1177/2047487318799467.
18. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013; 15(2): 153–56. DOI: 10.1038/gim.2012.165.
19. Rosendaal F.R. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2000; 83: 1–2.
20. Dahlback R. Procoagulant and anticoagulant properties of coagulation factor V: factor V Leiden (APC resistance) causes hypercoagulability by dual mechanisms. *J Lab Clin Med*. 1999; 133: 415–22.
21. Camerlingo M., Fnazzi G., Casto L., et al. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology*. 1991; 41: 1371–3.
22. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. *J Lab Clin Med*. 1992; 119(6): 596–7.
23. Schafer H.P., von Felten A. Protein S deficiency in young patients with thrombotic cerebral stroke. *Schweiz Med Wochenschr*. 1989; 119: 489–92.
24. Sacco R.L., Owen J., Mohr J.P., Tatemichi T.K., et al. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke*. 1989; 20: 1657–61.
25. Vasse M., Guegan-Massardier E., Borg J-Y., et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischemic stroke. *Lancet*. 2001; 357: 933–4.
26. Dautaj A., Krasi G., Bushati V., et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019; 90(10-S): 44–6. DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.
27. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022; 198(3): 443–58. DOI: 10.1111/bjh.18239.
7. Abildgaard U. Olav Egeberg--arvelig antitrombinmangel og trombofili. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2001; 121(5): 604–5.
8. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353(9159): 1167–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0.
9. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. 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(10): 3698–703.
10. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999; 30(8): 1538–41. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1538.
11. Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F., Bradshaw C.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991; 13(2): 50–4. DOI: 10.3109/03790799109166684.
12. Maksimova A.S., Bukhovets I.L., Bobrikova E.E., et al. Clinical application of ultrasound assessment of the gradient of narrowing of the lumen of the internal carotid artery in atherosclerotic lesions. *Angiologiya i Sosudistaya chirurgiya*. 2022; 28(2): 27–35. (In Russian). DOI: 10.33029/1027-6661-2022-28-2-27-35.
13. Koster T., Rosendaal F.R., Briet E., Vandenbroucke J.P. John Hagemann's factor and deep-vein thrombosis: Leiden Thrombophilia Study. *Br J Haematol*. 1994; 87(2): 422–4.
14. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2003; 10(3): 21–33. DOI: 10.1310/L9KD-N5N8-69X0-08QK.
15. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015; 58(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
16. Simonenko M. What is the association between MTHFR gene polymorphisms and venous thromboembolism? *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(2): 118–9. DOI: 10.1177/2047487318806576.
17. Zeng J., Zeng Q. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: A meta-analysis of 99 genetic association studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(2): 120–34. DOI: 10.1177/2047487318799467.
18. Hickey S.E., Curry C.J., Toriello H.V. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013; 15(2): 153–6. DOI: 10.1038/gim.2012.165.
19. Rosendaal F.R. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2000; 83: 1–2.
20. Dahlback R. Procoagulant and anticoagulant properties of coagulation factor V: factor V Leiden (APC resistance) causes hypercoagulability by dual mechanisms. *J Lab Clin Med*. 1999; 133: 415–22.
21. Camerlingo M., Fnazzi G., Casto L., et al. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology*. 1991; 41: 1371–3.
22. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. *J Lab Clin Med*. 1992; 119(6): 596–7.
23. Schafer H.P., von Felten A. Protein S deficiency in young patients with thrombotic cerebral stroke. *Schweiz Med Wochenschr*. 1989; 119: 489–92.
24. Sacco R.L., Owen J., Mohr J.P., Tatemichi T.K., et al. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke*. 1989; 20: 1657–61.
25. Vasse M., Guegan-Massardier E., Borg J-Y., et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischemic stroke. *Lancet*. 2001; 357: 933–4.
26. Dautaj A., Krasi G., Bushati V., et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019; 90(10-S): 44–6. DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.
27. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022; 198(3): 443–58. DOI: 10.1111/bjh.18239.

28. Simurda T., Brunclikova M., Asselta R., et al. Genetic Variants in the FGB and FGG Genes Mapping in the Beta and Gamma Nodules of the Fibrinogen Molecule in Congenital Quantitative Fibrinogen Disorders Associated with a Thrombotic Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4616. DOI: 10.3390/ijms21134616.
29. Zhang L.J., Li H.H., Tao S.B., et al. FGB gene — 148C>T polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in a Chinese population: a meta-analysis based on 18 case-control studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014; 18(6): 377–82. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0501.
30. Zhang X.F., Luo T.Y. Association between the FGB gene polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015; 14(1): 1741–7. DOI: 10.4238/2015.
31. Jalel A., Midani F, Fredj S.H., et al. Association of BglII Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and -786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene with Stroke Susceptibility in Tunisian Patients $\alpha 2$ Gene Polymorphism in $\alpha 2\beta 1$ Integrin and eNOS Gene Variants and Stroke. *Biol Res Nurs.* 2021; 23(3): 408–17. DOI: 10.1177/1099800420977685.
32. Wu G., Xi Y., Yao L., et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2014; 124(11): 841–51. DOI: 10.3109/00207454.2013.879718.
33. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015; 2(1): 36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
34. Зотова И.В., Затеишчиков Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозноэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(S3): 4024. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4024.
35. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ТЭЛА. 2019. <https://congress-med.ru/assets/files/2019/esc-tela-rus.pdf?ysclid=luusi0meff3601590>

Информация об авторах

Савчук Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского, e-mail: elena_savchuk12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-5849>

Мельниченко Софья Александровна, невролог ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», e-mail: csrl@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6073-5682>

Куртаджиева Анастасия Викторовна, невролог, ГБУЗ РК «Городская клиническая больница № 7», e-mail: nastyavorobei@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9673-8641>

Савчук Елена Олеговна, ассистент кафедры неврологии ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского, e-mail: e.o.savhuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>

28. Simurda T., Brunclikova M., Asselta R., et al. Genetic Variants in the FGB and FGG Genes Mapping in the Beta and Gamma Nodules of the Fibrinogen Molecule in Congenital Quantitative Fibrinogen Disorders Associated with a Thrombotic Phenotype. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4616. DOI: 10.3390/ijms21134616.
29. Zhang L.J., Li H.H., Tao S.B., et al. FGB gene — 148C>T polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in a Chinese population: a meta-analysis based on 18 case-control studies. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014; 18(6): 377–82. DOI: 10.1089/gtmb.2013.0501.
30. Zhang X.F., Luo T.Y. Association between the FGB gene polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015; 14(1): 1741–7. DOI: 10.4238/2015.
31. Jalel A., Midani F, Fredj S.H., et al. Association of BglII Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and -786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene with Stroke Susceptibility in Tunisian Patients $\alpha 2$ Gene Polymorphism in $\alpha 2\beta 1$ Integrin and eNOS Gene Variants and Stroke. *Biol Res Nurs.* 2021; 23(3): 408–17. DOI: 10.1177/1099800420977685.
32. Wu G., Xi Y., Yao L., et al. Genetic polymorphism of ITGA2 C807T can increase the risk of ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2014; 124(11): 841–51. DOI: 10.3109/00207454.2013.879718.
33. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2015; 2(1): 36–48. (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
34. Zotova I.V., Zateyshchikov D.A. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020; 25(S3): 4024. (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4024.
35. European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the treatment of PE; 2019. (In Russian). <https://congress-med.ru/assets/files/2019/esc-tela-rus.pdf?ysclid=luusi0meff3601590>

Information about the authors

Elena A. Savchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Medical Institute named after S.I. Georgievsky, e-mail: elena_savchuk12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-5849>

Sofia A. Melnichenko, neurologist, Semashko Republican Clinical Hospital, e-mail: csrl@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6073-5682>

Anastasia V. Kurtadzhieva, neurologist, City Hospital No. 7, e-mail: nastyavorobei@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9673-8641>

Elena O. Savchuk, assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Order of the Red Banner of Labor of the Medical Institute. S.I. Georgievsky, e-mail: e.o.savhuk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>

Максимова Полина Евгеньевна, ординатор по специальности «гематология» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,
e-mail: pmaksq@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной анатомии ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С.И. Георгиевского,
e-mail: evgu79@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 09.07.2023

Принята к печати: 01.06.2024

Polina E. Maksimova, resident doctor in the specialty "Hematology" Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
e-mail: pmaksq@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>

Evgenia Yu. Zyablitskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Professor of Normal Anatomy Department, Medical Institute. S.I. Georgievsky,
e-mail: evgu79@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

*** Corresponding author**

Received: 09 Jul 2023

Accepted: 01 Jun 2024