

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ЯНВАРЬ
ФЕВРАЛЬ
1996

1

ТОМ
LXXVII

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

УДК 616.155.295

ТРОМБОФИЛИЯ

Д. М. Зубаиров

Кафедра биохимии (зав. - акад. АНТ, проф. Д. М. Зубаиров)
Казанского государственного медицинского университета

К давно укоренившемуся в медицине понятию *гемофилия* сегодня можно с уверенностью присовокупить антитезу *тромбофилия* для обозначения наследственных или приобретенных нарушений механизмов гемостаза, которые предрасполагают к тромбозу. Довольно четкая временная граница между прежней расплывчатой *склонностью к тромбообразованию* и современной, имеющей конкретное молекулярное обоснование *тромбофилией* обозначилась в 1995 г. на XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим) и на XIII собрании европейского и африканского отделений международного общества гематологов (Стамбул). Исподволь накапливавшиеся в последние годы биохимические факты достигли объема критической массы, которая позволяет включить в себя большую часть встречающихся в практике случаев тромбофилии.

Хотя заболевания, связанные с тромбообразованием, были известны за 2000 лет до новой эры и сам термин *тромбоз* был введен еще Галеном (греч. *thrombo* — свертываю), впервые четкое представление о тромбозе как о внутрисосудистом свертывании крови, ведущем к закупориванию просвета сосуда, было создано Вирховым (1859). В истекающем XX столетии частота ди-

агностирования тромбозов резко возросла, что обусловлено как увеличением средней продолжительности жизни и гиподинамией в развитых странах, так и улучшением технической оснащенности медицинских учреждений. Тромбозы и эмболии могут возникать в разных сосудах, однако чаще всего в повседневной врачебной практике под термином *тромбоэмболизм* объединяют два заболевания: тромбоз глубоких вен и эмболию легочной артерии. Эти патологические процессы встречаются с высокой частотой (1 человек из 1000 [6]), а эмболии легочной артерии нередко ведут к фатальным исходам.

На рис. 1 представлена схематически последовательность реакций свертывания крови. Ступенчатый каскадный механизм обеспечивает многократное усиление процесса на каждой стадии, так как во всяких ферментативных реакциях количество образующегося продукта обычно превосходит количество катализатора. Это можно со всей очевидностью заметить, если проанализировать соотношение концентрации факторов свертывания крови, начинающихся, продолжающих и завершающих реакции. Исследованиями группы К. Манна из университета в Вермонте [14] установлено, что для массивного образования тромбина достаточно ак-

Повреждение тканей

Контакт с чужеродной поверхностью

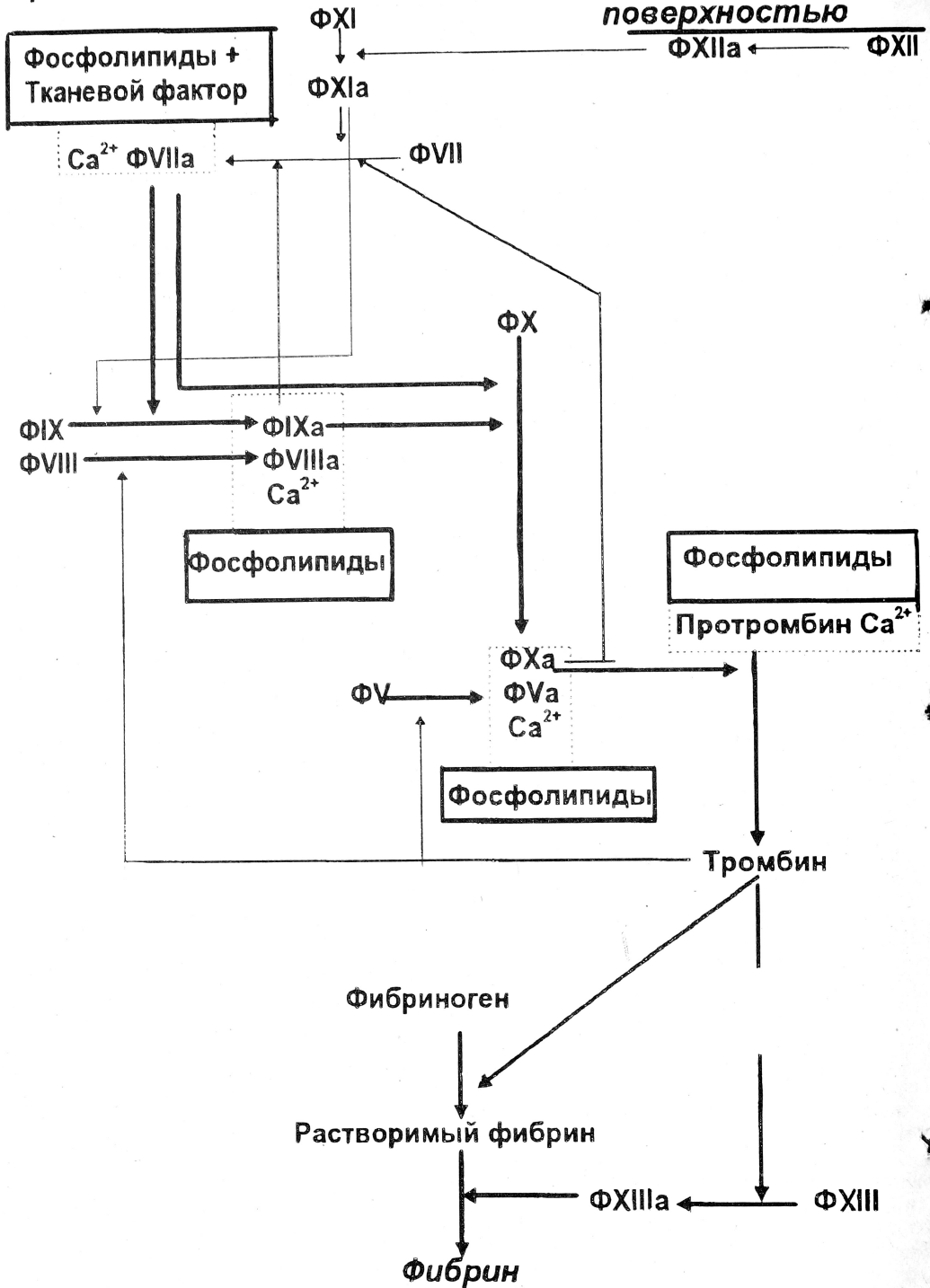


Рис. 1. Схема свертывания крови (Зубаиров Д.М., 1995).

Химическая природа и концентрация молекулярных маркеров активации гемостаза [9]

Молекулярный маркер	Химическая природа	Концентрация
Тканевой фактор	Липопротеин	145±17 пг/мл
Ингибитор тканевого фактора	Белок	43±1 нг/мл
Протромбиновый фрагмент 1.2	Фрагмент белка	0,57±0,33 нг/мл
Комплекс тромбин-антитромбин	Белковый бимолекулярный комплекс	2,1±1,3 нг/мл
Фибринопептид А	Пептидный фрагмент	2,0±0,6 нг/мл
Тканевой активатор плазминогена	Белок	3,1±1,3 нг/мл
Ингибитор тканевого активатора плазминогена	Белок	1,4±0,7 нг/мл
Комплекс тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена	Белковый бимолекулярный комплекс	2,8±1,6 нг/мл
Комплекс плазмин-антиплазмин	Белковый бимолекулярный комплекс	<8 нМ
Вβ 15 — 42 пептиды	Пептидные фрагменты	1,9±1,2 нг/мл
Продукты деградации фибриногена (суммарно)	Фрагменты белка	247±27 нг/мл
Продукты деградации фибрина	Фрагменты белка	232±24 нг/мл
D-димер	Фрагменты белка (фибрина)	163±54 нг/мл
Тромбоцитарный фактор 4	Основной белок	5,2±2,6 нг/мл
β-тромбоглобулин	Белок	18,0±10 нг/мл
5-гидрокситриптамин (серотонин)	Индоламин	18±6 нг/мл
Тромбоксан В ₂	Производное эйкозаноидов	90±20 пг/мл
Простагландин F _{1α}	Производное эйкозаноидов	90±20 пг/мл
Эндотелин	Пептидный фрагмент	307±72 пг/мл
Ангиотензин превращающий фермент	Белок	<5 нг/мл
Растворимый тромбомодулин	Белок	5,22±2,63 нг/мл
Ингибитор С ₁ -эстеразы	Белок	100±20% нормы
Анафилотоксины (С _{3α} , С _{4α} , С _{5α})	Продукты протеолитического переваривания	92±12 % нормы
Брадикинин	Пептид	<1,0 нг/мл
Фибринолитический фактор	Белок	380±85 пг/мл
Лейкотриен С ₄	Эйкозаноид	<5,0 пг/мл
Антифосфолипидные антитела	Белок	2,6±1,8 нг/мл
Фактор фон Виллебранда	Белок	>25 мкг/мл

тивации 1% факторов VII и IX, но требуется почти 100% активация вспомогательных факторов VIII и V. Вопреки прежнему представлению об изолированности внешнего и внутреннего путей свертывания крови, эти данные раскрывают вовлеченность факторов IXa и VIIIa в реакции внешнего пути и его физиологическое преобладание.

На основании многочисленных иммунологических исследований [9] составлена таблица содержания в плазме крови молекулярных маркеров активации гемостаза (табл. 1).

Превышение физиологических концентраций, представленных в табл. 1, может служить маркером начинающегося или текущего тромбообразования. К числу этих маркеров, по данным наших многолетних исследований, следует еще отнести эктофермент наружной клеточной мембраны 5'-нуклеотидазу [16]. Однако тромбофилия как таковая возникает как следствие молекулярных дефектов в системе ингибирования свертывания крови и реже — в самом

процессе коагуляции. Открытие недостаточности антитромбина, а затем протеина С и протеина S позволило связать определенную, хотя и небольшую часть случаев тромбоэмболий с первичными нарушениями в антикоагуляционном звене (табл. 2).

Дефицит антитромбиновой активности, связанный с тромбозом глубоких вен, был впервые описан в 1965 г. [8]. Далее были выделены два типа недостаточности: I — низкий (50%) функциональный и иммунологический уровень антитромбина, II — присутствие вариантов антитромбина, которые затрагивают либо реактивный центр, либо гепарин связывающий центр, либо и то и другое (плейотропия). Однако до 1990 г. было мало информации о молекулярной основе этой патологии, особенно о типе I. С тех пор описано несколько вариантов мутаций гена антитромбина, находящегося в хромосоме I в положении 1q23-25, которые ведут к дефициту типа I, и 116 случаев, характеризующихся дефектами типа II [15].

Таблица 2

Частота причин тромбофилии	
Причины	Частота, %
Дефицит антитромбина	2 — 4
Дефицит протеина С	2 — 5
Дефицит протеина S	2 — 5
Дефицит кофактора гепарина II	1
Аномальный фибриноген	1
Дефицит плазминогена	1 — 2
Нарушения фибринолиза	10 — 15
Антифосфолипидные антитела	2 — 3
Резистентность к активному протеину С	20 — 40

Тяжелые тромбоэмболии у людей с гомозиготной недостаточностью протеина С проявляются уже в неонатальном периоде [4, 7]. Она известна как *rigrida fulminans* и обусловлена тромбированием сосудов и некротическим изъязвлением тканей. Гетерозиготная недостаточность протеина С проявляется у взрослых повышенным риском венозных тромбозов [4, 11]. Частота гетерозиготного дефицита протеина С выше, чем гомозиготного (около 0,1 - 0,3% в общей популяции) [2]. Сходным образом проявляет себя и дефицит протеина S [8], однако частота генного дефекта в популяции еще не изучена.

Кроме причин тромбоэмболий, зависящих от внешних обстоятельств (травматические переломы, оперативные вмешательства, использование оральных контрацептивов, беременность), до открытия резистентности к активированному протеину С лишь около 25—30% случаев тромбоза могло быть объяснено врожденными дефектами некоторых факторов свертывающей и фибринолитической систем крови, приведенных в табл.2. К числу причин, частота которых может достигать 10%, иногда относят недостаточность фактора XII, но обоснованность имеющихся доказательств еще дискутируется.

Существенное изменение произошло после открытия резистентности к активированному протеину С. Вследствие непрерывного внутрисосудистого свертывания крови даже в физиологических условиях [1] в процессе эволюции возникли мощные антикоагуляционная и фибринолитическая системы. В частности, важную антикоагуляционную функцию выполняет система протеина С, в которой кофакторную роль играет протеин S (рис.2).

Протеин С является витамин К-зависимым проферментом сериновых протеазы, циркулирующим в крови. Его активация происходит под действием тромбина в процессе свертывания кро-

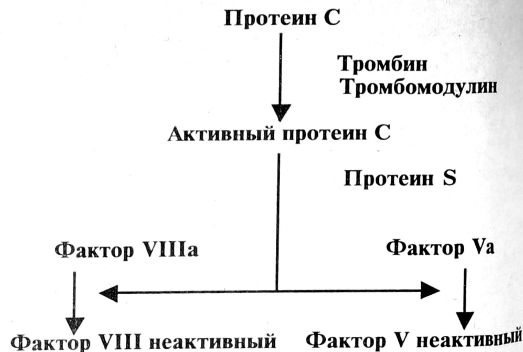


Рис. 2. Система протеина С.

ви параллельно с активацией факторов VIII и V. Активированный протеин С предотвращает чрезмерное распространение коагуляционного каскада путем расщепления и инактивации факторов VIIIa и Va. Данные реакции протекают на поверхности эндотелия и зависят от связывания тромбина эндотелиальным мембранным белком тромбомодулином. Этот тонкий механизм помогает сохранить внутрисосудистую кровь в жидком состоянии, в то же время не ограничивая образование сгустка за пределами кровеносного сосуда.

Сущность резистентности к активированному протеину С, равно как и причины соответствующей тромбофилии, открытые в 1993 г. [5, 6], заключается в точечной мутации в гене коагуляционного фактора V. Мутация приводит к аминокислотной замене аргинина в 506-м положении фактора Va на глутамин, которые находятся в месте подлежащем расщеплению активированным протеином С. Происшедшая замена препятствует нормальной деградации фактора Va. Замедленная деградация мутировавшего фактора Va приводит к стабилизации протромбинного комплекса (фактор Xa — фактор Va — фосфолипиды — Ca²⁺; см. рис.1) и увеличивает скорость образования тромбина. Частота резистентности к активированному протеину С обнаружена в 5% общей популяции и приблизительно у 40% пациентов, страдающих тромбозами. Около 40% лиц в возрасте 50 лет с подобной недостаточностью пережили тромбогенные эпизоды.

Можно предположить, что в более ранней истории человеческой популяции мутация в гене фактора V давала в эволюционном смысле определенные преимущества, так как препятствовала кровопотере. Однако теперь с увеличением средней продолжительности жизни

ни она, наоборот, превратилась в фактор риска возникновения тромбоза.

Генетически обусловленные аномалии в молекуле фибриногена были структурно расшифрованы более чем в 80 семьях, для некоторых из них характерно возникновение тромбофилии [13].

Весьма своеобразным образом возникает тромбофилия у лиц с повышенным уровнем антифосфолипидных антител, в частности при появлении волчаночного антикоагулянта, который может даже замедлять активацию протромбина. Эти антитела повреждают мембраны клеток, связываясь с эндотелием и тромбоцитами [9, 10, 17].

Фибринолитическая система выполняет роль шомпола, прочищающего просвет кровеносных сосудов от отложений фибрина, образующегося в процессе непрерывного внутрисосудистого свертывания крови. В 1993 г. в Японии впервые была идентифицирована мутация в хромосоме 6q26-27 гена плазминогена у женщины 43 лет, страдающей тромботическим инфарктом мозга, и членов ее семьи [3]. Эти данные согласуются с более ранними наблюдениями, согласно которым недостаточность плазминогена ведет к замедлению нормальной реканализации закрытых стужком кровеносных сосудов, процессу заживления тканей, а в конечном итоге к тромбофилии [13].

Все перечисленные причины суммарно составляют до 70% от всех случаев семейной тромбофилии [5]. Остаточные 30% представляют собой поле для дальнейших медико-генетических исследований, способных связать высокий полет академической мысли с повседневной врачебной практикой, в которой тромбофилия, к сожалению, встречается весьма нередко. Таким образом, с нозологической точки зрения, тромбофилия даже более, чем гемофилия, — поликаузальный диагноз заболевания. Его этиология и даже патогенез на молекулярном уровне познания, а также клинико-лабораторная диагностика весьма разнообразны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зубаиров Д.М.*//Казанский мед. ж.— 1961.— N 2.— С. 16 — 24.
2. *Alaart C.F., Poort S.R., Rosendaal F.R. et al.*//Lancet. — 1993. — Vol.341. — P. 134 — 138.
3. *Azuma H., Uno Y., Shigekiyo T., Saito S.*//Blood. — 1993 — Vol. 82. — P. 475 — 480.
4. *Dahlback B.*// Thromb. Haemost. — 1991. — Vol. 66. — P. 49 — 61.
5. *Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J.*// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 1004 — 1008.
6. *Dahlback B.*// J. Internal Med. — 1995. — Vol. 237. — P. 221 — 227.
7. *Esmon C.T.*//Arterioscler. Thromb. — 1992. — Vol. 12. — P. 135 — 145.
8. *Faioni E.M., Franchi F., Asti D. et al.*//Thromb. Haemostas. — 1993. — Vol. 70. — P. 1067 — 1071.
9. *Fareed J., Bick R.L., Hoppensteadt D.A. et al.*// Clin. Appl. Thromb./Hemostas. — 1995. — Vol. 1. — P. 87 — 102.
10. *Galli M., Bevers E.M.*//Haemostasis. — 1994. — Vol. 24. — P. 183 — 189.
11. *Griffin J.H., Evatt B., Wideman C., Fernandez J.A.*//Blood. — 1993. — Vol. 82. — P. 1989 — 1993.
12. *Heijboer H., Brandjes D.P., Buller H.R. et al.*// N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 1512 — 1518.
13. *Henschen-Edman A.H.*// Lectures XIII-th Meeting Intern. Soc. Haematol. Ed. Ulutin O.N., Istanbul. — 1995. — P.153 — 156.
14. *Jones K.C., Mann K.G.*//J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 23367 — 23376.
15. *Lane D.A., Mille B., Olds R.J., Thein S.-L.*//Curr. Med. Lit.Thromb. — 1994. — Vol. 4. — P. 3 — 11.
16. *Zubairov D.M., Andrushko I.A.*//Thromb. Haemostas. — 1995. — Vol. 73. — P. 1436.
17. *Zubairov D.M., Andrushko I.A., Kiselev S.V., Kazadze J.L.*//XIII Meet. Intern. Soc. Haematol. Europ. Divis. Abstr. — 1995. — P. 956.

Поступила 01.11.95.

THROMBOPHILIA

D. M. Zubairov

S u m m a r y

The view is justified that thrombophilia more than hemophilia is a polycasual disease diagnosis. Its causes and even pathogenesis on the molecular level of knowledge as well as clinicolaboratory diagnosis are different.