

HEREDITARY  
THROMBOPHILIA

D. M. ZUBAIROV

*Hereditary thrombophilia is a polycasual disease, characterized by the increased inclination to intravascular formation of clots, caused by disturbances in the mechanisms of coagulation and anticoagulation of blood, and also in fibrinolytical system. The detection of this disease is possible through the use of biochemical tests.*

**Наследственная тромбофилия – многопричинное заболевание, характеризующееся повышенной вероятностью внутрисосудистого образования сгустков, обусловленного нарушением механизмов свертывания и противосвертывания крови, а также фибринолитической системы. Диагностика заболевания может быть основана на использовании биохимических тестов.**

## ВРОЖДЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

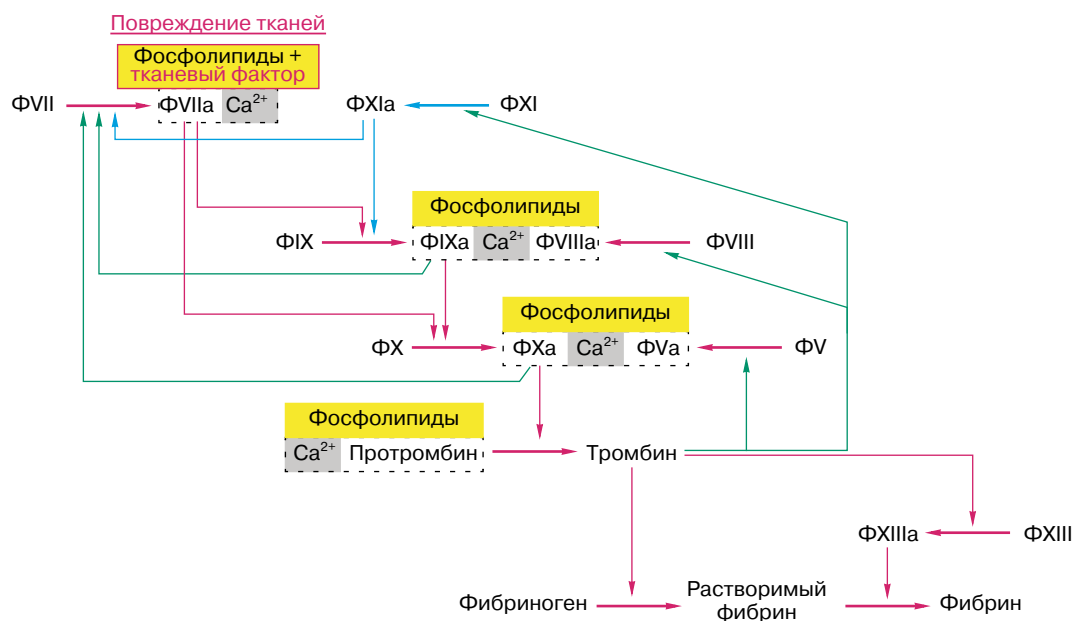
Д. М. ЗУБАИРОВ

Казанский государственный медицинский университет

Кровь, вытекающая при ранении, быстро свертывается, превращается в сгусток. Если бы этого не происходило, то вся эта живительная влага, питающая органы человека, вытекла бы даже через небольшое отверстие в кровеносной системе. Для предотвращения потери крови в процессе эволюции выработались и усовершенствовались системы свертывания, противосвертывания и последующего растворения кровяного сгустка (фибринолиза).

На рис. 1 схематически представлена последовательность реакций свертывания крови. Ступенчатый каскадный механизм обеспечивает многократное усиление процесса на каждой стадии, так как во всех ферментативных реакциях количество образующегося продукта обычно превосходит количество катализатора. Это можно заметить, если проанализировать соотношение концентрации факторов свертывания крови, начинающихся, продолжающих и завершающих реакции. Исследованиями группы К. Манна из университета в Вермонте установлено, что для массивного образования основного свертывающего фермента тромбина достаточно активации 1% факторов VII и IX, но требуется почти 100%-ная 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. Описанию этих реакций посвящена статья “Почему свертывается кровь?” [2].

Однако в отличие от свертывания излившейся крови свертывание внутри кровеносных сосудов протекает с жесткими ограничениями, которые определяются скоростью ферментативных процессов и объемом их протекания. Решающее значение принадлежит количеству тканевого фактора (рис. 1), освобождающегося при ранении кровеносного сосуда. Как правило, оно бывает очень ограниченным. Поскольку тканевый фактор локализован в мембранах поврежденных клеток, то центром свертывания крови служит место ранения. В отдалении от него кровь продолжает струиться и относит диффундирующие продукты активации в концентрации, недостаточной для образования сгустка, вдали от места повреждения по системе кровообращения. Поэтому при ранениях плотный кровяной сгусток образуется только у места повреждения, закупоривая отверстие в кровеносном сосуде. Активированные же продукты свертывания, унесенные током крови, подвергаются инактивации специальными веществами, присутствующими в количестве, которое



**Рис. 1.** Схема ферментативных реакций свертывания крови, инициированных ранением кровеносных сосудов

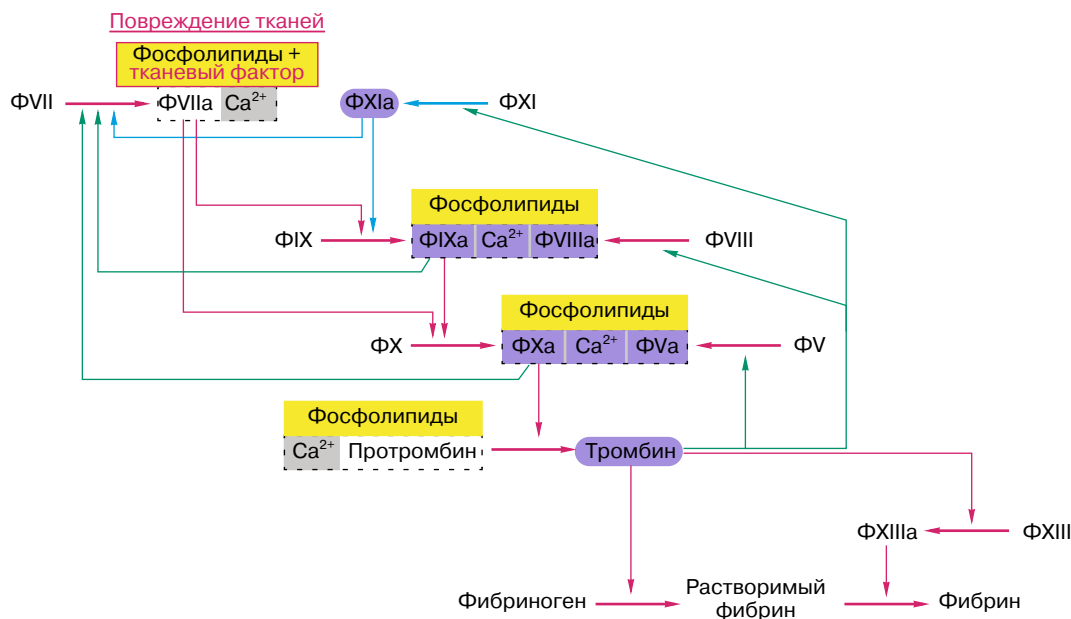
позволяет многократно обезвредить все ферменты, потенциально наличествующие в крови [1, 3].

Почему же тем не менее эти ферменты свертывают структурный белок крови фибриноген, образующий каркас кровяного сгустка, а не инактивируются сразу? Дело в том, что скорость инактивации медленнее скорости активации ферментативного каскада тканевым фактором. Противосвертывающие вещества крови с разной степенью сродства присоединяются к ферментам свертывающей системы крови и блокируют их (рис. 2, табл. 1) или разрезают их на части (протеин С). Оба способа инактивации завершаются тем, что заблокированные или разрезанные ферменты свертывающей системы крови распознаются клеточными рецепторами и выводятся этими клетками из тока крови. Такова судьба этих хранителей крови.

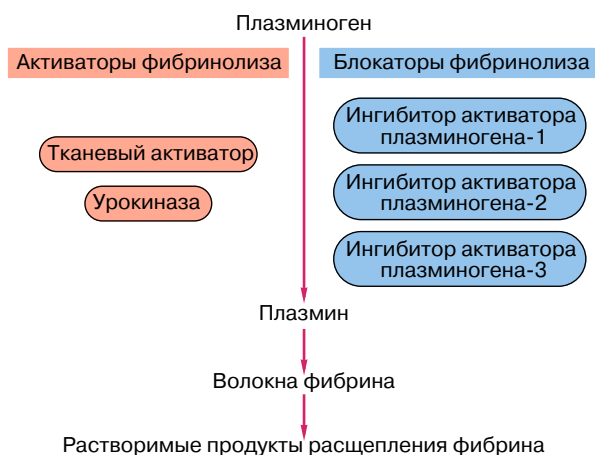
Сгусток, образовавшийся на месте ранения, отделяет тканевый фактор от остальной крови, и рост его останавливается. Через некоторое время, обычно измеряемое часами, после того как в ране начинаются процессы заживления, фибриновая пробка, выступающая в просвет кровеносного сосуда, начинает растворяться под действием еще одной ферментативной системы – системы фибринолиза (рис. 3). Системы свертывания крови, противосвертывания и фибринолиза взаимосвязаны, а отклонения в их взаимодействии нарушают приспособляемость организма к меняющимся условиям внутренней и внешней среды. В частности, ограничиваются возможности распределять потоки крови под гидравлическим давлением, которое создается сердцем. Если имеется недостаток факторов свертывающей системы, то возникает кровоточивость, одним из примеров которой является

**Таблица 1.** Блокаторы свертывания крови

Название	Молекулярная масса	Концентрация в крови, мкМ	Природа	Функция
Антитромбин III	58 000	3,0–5,0	Белок	Подавляет действие тромбина, факторов IXa, Xa, XIa
Гепарин	6000–35 000	?	Гликозаминогликан (сульфированный полисахарид)	Резко усиливает инактивацию тромбина, фактора Xa антитромбином III и гепариновым кофактором II (кофактор антитромбинов II и III)
Гепариновый кофактор II	55 000	0,6–1,0	Белок	Ингибирует тромбин
Протеин С	62 000	0,06	Фермент	Расщепляет факторы V и VIII
α2-Макроглобулин	720 000	3,5	Белок	Инактивирует тромбин



**Рис. 2.** Точки приложения противосвертывающих факторов (выделены сиреневым).



**Рис. 3.** Схема фибринолитической системы

гемофилия. Это наследственное заболевание широко известно ввиду того, что им страдали многие члены королевских семей Европы, в том числе последний наследник российского престола царевич Алексей Романов.

Если имеется недостаток факторов противосвертывающей и фибринолитической систем, возникает опасность чрезмерного роста сгустка крови, которая в противоположность гемофилии называется тромбофилией. Причина тромбофилии кроется в том, что первоначальный стимул, инициирующий свертывание крови, недостаточно сдерживается противосвертывающими механизмами либо тем,

что система фибринолиза не справляется своевременно со своими функциями.

Таким образом, к давно укоренившемуся в медицине понятию “гемофилия” 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 году на XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим) и на XIII собрании европейского и африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул).

Хотя заболевания, связанные с тромбообразованием, были известны за 2000 лет до н. э. и сам термин “тромбоз” (от греч. thrombos – сгусток) введен еще Галеном, впервые четкое представление о тромбозе как внутрисосудистом свертывании крови, ведущем к закупориванию просвета сосуда, было создано Р. Вирховым (1859 год). В XX столетии частота диагностирования 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), а эмболии легочной артерии нередко ведут к фатальным исходам.

Врожденная тромбофилия возникает как следствие молекулярных дефектов в системе ингибирования свертывания крови и реже в самом процессе коагуляции. Открытие количественной недостаточности антагониста фермента тромбина — антитромбина или выработка его недействительной формы в результате мутаций, а затем протеина С и протеина S позволили связать определенную, хотя и небольшую часть случаев тромбозов с первичными нарушениями в антикоагуляционном звене.

Причины тромбофилии приведены ниже.

Причина	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

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

Тяжелая тромбоземболия у людей с гомозиготной недостаточностью протеина С проявляется уже в периоде новорожденности. Она известна как ригида fulminans и обусловлена тромбированием сосудов и некротическим изъязвлением тканей, то есть их омертвением. Гетерозиготная недостаточность протеина С проявляется у взрослых повышенным риском венозных тромбозов [4]. Частота гетерозиготного дефицита протеина С выше, чем гомозиготного, и составляет около 0,1–0,3% в общей популяции. Сходным образом проявляется и дефицит протеина S, однако частота генного дефекта в популяции еще не изучена.

Кроме причин тромбоземболий, зависящих от внешних обстоятельств, таких, как травматические переломы, оперативные вмешательства, использо-

вание оральных контрацептивов, беременность, сильное облучение (например, обнаруженное у участников ликвидации аварии на Чернобыльской атомной электростанции [5]), до открытия резистентности к активированному протеину С лишь около 25–30% случаев тромбоза могли быть объяснены врожденными дефектами в некоторых факторах свертывающей и фибринолитической систем крови. 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. Ввиду непрерывного внутрисосудистого свертывания крови даже в физиологических условиях [1, 2] в процессе эволюции возникли мощные антикоагуляционная и фибринолитическая системы. В частности, важную антикоагуляционную функцию выполняет система протеина С, в которой кофакторную роль выполняет протеин S (рис. 4).

Протеин С является проферментом сериновой протеазы, циркулирующим в крови, для синтеза которого в печени необходим витамин К. В активном центре у него каталитическую функцию выполняет гидроксильная группа аминокислоты серина. Его активация происходит под действием другой сериновой же протеазы тромбина в процессе свертывания крови 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 эндотелиальных клеток. Они выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. На наружной мембране этих клеток находится эндотелиальный белок тромбомодулин, который связывает и тромбин, и его субстрат — протеин С. Этот тонкий механизм помогает сохранить внутрисосудистую кровь в жидком состоянии, в то же время не ограничивая образование сгустка за пределами кровеносного сосуда.

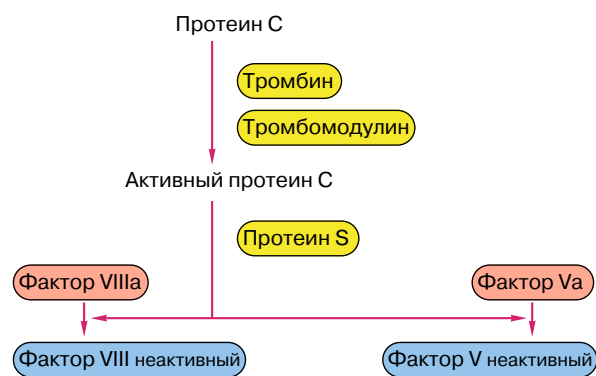


Рис. 4. Система протеина С

Сущность резистентности к активированному протеину С, равно как и причины соответствующей тромбофилии, открытой в 1993 году [6], заключается в точечной мутации в гене коагуляционного фактора V. Мутация приводит к аминокислотной замене аргинина в 506 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 протромбиназного комплекса (фактор Ха – фактор Va – фосфолипиды – Ca<sup>2+</sup>, 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. В возрасте 50 лет около 40% лиц с подобной недостаточностью пережили тромботические 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, наоборот, она 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.

Фибринолитическая система выполняет роль шомпола, прочищающего просвет кровеносных сосудов от отложений фибрина, образующегося в процессе непрерывного внутрисосудистого свертывания крови. В 1993 году в Японии впервые у женщины 43 лет, страдающей тромботическим инфарктом мозга, и членов ее семьи была идентифицирована мутация гена плазминогена в хромосоме 6q26-27. Эти данные согласуются с более ранними наблюдениями, что недостаточность плазминогена ведет к

замедлению нормальной реканализации закрытых стужком кровеносных сосудов, процесса заживления тканей и в итоге к тромбофилии.

Все перечисленные причины составляют до 70% всех случаев семейной тромбофилии [6]. Остающиеся 30% представляют собой поле для дальнейших медико-генетических исследований, которые должны связать высокий полет академической мысли с повседневной врачебной практикой, в которой тромбофилия, к сожалению, встречается весьма нередко. Таким образом, тромбофилия даже более, чем гемофилия, – многопричинный диагноз заболевания с различными биохимическими нарушениями, которые могут быть поняты на молекулярном уровне.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Зубаиров Д.М.* Биохимия свертывания крови. М.: Медицина, 1978. 176 с.
2. *Зубаиров Д.М.* Почему свертывается кровь? // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 3. С. 46–52.
3. *Кудряшов Б.А.* Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М.: Медицина, 1975. 488 с.
4. *Dahlback B.* Thromb // Haemost. 1991. Vol. 66. P. 49–61.
5. *Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепушук И.К.* Физиология системы гемостаза. М., 1995. 244 с.
6. *Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1993. Vol. 90. P. 1004–1008.

\* \* \*

Дилявер Мирзабдуллоевич Зубаиров, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биохимии Казанского государственного медицинского университета, академик Академии наук Татарстана, заслуженный деятель науки Татарстана, лауреат Государственной премии Российской Федерации. Автор 197 статей, четырех монографий и одного учебника.