

Кучук Э.Н., Шуст Л.Г.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ (ПЕРВИЧНЫЕ) ТРОМБОФИЛИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ПРОТИВОСВЕРТЫВАНИЯ

Научный руководитель: д-р мед. наук, чл -корр. НАН Беларуси Висмонт Ф.И.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В настоящее время обнаружены дефекты в генах следующих факторов, приводящие к наследственным тромбофилиям: антитромбин III, протеин S, протеин C, гепариновый кофактор II, фибриноген, плазмин, активатор плазминогена (t-PA), фактор Хагемана, факторы тромбоцитов, простациклин, APC-резистентность фактора V, гомоцистеинемия, что является причиной более 50% случаев наследственных тромбофилий. Антитромбин III – основной физиологический антикоагулянт. Гликопротеин, синтезируемый в печени, возможно, в эндотелии. В активном центре содержит серин, также аргинин и глицин, относится к сериновым протеазам. Обнаружен в 1939 году. Является основным ингибитором тромбина, обуславливая 70-80% антитромбиновой активности плазмы, Ха, IXa, XIa, частично XIIa факторов свертывания крови. В крови снижается активность указанных факторов, но при этом снижается и активность антитромбина III, так как происходит их взаимное потребление. Протеины S и C являются витамин-K зависимыми факторами, синтезируются в гепатоцитах. Относятся к группе серпинов. Инактивируют VIIa и Va факторы свертывания крови. Протеин C подавляет продукцию и напрямую инактивирует антиактиватор плазминогена, тем самым активирует фибринолиз. Протеин C должен быть активирован, его активация происходит под действие тромбина, связанного на мембране с белком тромбомодулином. Протеин S обеспечивает взаимодействие протеина C с факторами свертывания, а также с комплексом факторов X-V, ускоряет протекание реакции инактивации. Наследственный дефицит встречается в популяции 0.5%, у пациентов с первичным эпизодом тромбоза в 3% случаев. Проявления дефицита: учащение тромбозов на фоне имеющихся факторов риска, характерны идиопатические тромбозы в молодом возрасте без факторов риска. У гетерозигот риск тромбозов возрастает в 7 раз, при гомозиготной форме у новорожденных возникает фульминантная пурпура или ДВС-синдром, заканчивающийся летально. Фактор V Лейден – наиболее часто встречающаяся причина наследственных тромбофилий, в популяции наблюдается в 4%, у людей с тромбозами в 20% случаев при первичном эпизоде тромбозов и у 50% больных с наследственными тромбофилиями. Гетерозиготные формы увеличивают риск тромбозов в 3-7 раз, гомозиготные в 80 раз. При мутации Лейден происходит замена в положении 506 аминокислоты аргинин на глутамин в полипептидной цепи фактора V свертывания крови, в результате чего утрачивается способность к инактивации V фактора активированным протеином C (APC-резистентность, т.е. резистентность к активированному протеину C). Прокоагулянтная активность крови увеличивается. Дефекты антитромбина III, протеинов S, C, Фактор V Лейден чаще всего встречаются у европейцев, в азиатской популяции их частота уменьшается. Протромбин 20210A. Частота встречаемости в популяции – 2.2%. Причина – мутация гена протромбина с заменой нуклеотида гуанин на аденин в позиции 20210A. Мутация происходит на регуляторном участке гена, аминокислотная последовательность протромбина не изменена, нарушена регуляция генной активности. Уровень протромбина в крови выше нормы в 2 раза. Для данной патологии характерно развитие не только венозных, но и артериальных тромбозов, особенно артерий головного мозга и миокарда с развитием инсультов. Гетерозиготное носительство протромбина 20210A повышает тромбообразование примерно в 3 раза, гомозиготное связано с 40-80 кратным возрастанием риска тромбозов у лиц старше 60 лет при гетерозиготном носительстве риск возрастает в 19 раз.