



УДК 616-092

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сырнев Валерий Авенирович

старший преподаватель кафедры патологической физиологии, к.м.н

Ким Мария Владимировна

студентка 3 курса кафедры патологической физиологии

Градобоев Даниил Сергеевич

студент 3 курса кафедры патологической физиологии

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Аннотация. Цель: продемонстрировать клинический случай пациентки с цереброваскулярной болезнью и повторными преходящими нарушениями мозгового кровообращения, опосредованными наследственной тромбофилией. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки 03.11.1986 года рождения, госпитализированной в ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1» с диагнозом цереброваскулярная болезнь, преходящее нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии от 03.04.2023 г., постишемические явления инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. Диагноз верифицирован компьютерной томографией (КТ) головного мозга. Оценка тяжести неврологического дефицита проводилась по шкалам: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), модифицированной шкале Рэнкин, индексу мобильности Ривермид. При объективном и дополнительном осмотре использовались инструментальные, функциональные, лабораторные методы исследования. **Результаты.** При проведении комплексного обследования пациентки, а также на основании обзора литературных данных были сформированы представления и далее описаны мутации в генах, влияющие на систему коагуляционного гемостаза, приводящие преимущественно к состоянию гиперкоагуляции, а соответственно и являющиеся пусковым механизмом в развитие тромбозов, играющих основную роль в возникновении цереброваскулярных нарушений.

Ключевые слова: тромбофилия, цереброваскулярные заболевания, клинический случай, молодой возраст, мутация фактора V Лейдена

Введение

Согласно статистическим данным здравоохранения России за 2020 год цереброваскулярных болезней на территории РФ зарегистрировано порядка 6408 случаев на



100 000 тыс. населения [1]. Из них на пациентов молодого возраста (18-45 лет) около 2,5-10% от всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Значимый вклад приносит второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения. Такая смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 тыс. населения) [1]. К факторам риска возникновения цереброваскулярных болезней стоит отнести гипертоническую болезнь, дислипидемию, генетическую предрасположенность, сахарный диабет, а также наличие в анамнезе генетической тромбофилии (ТФ), поскольку при ТФ происходит нарушение в свертывающей системе крови, [2]. При рассмотрении генетически детерминированных причин возникновения ТФ стоит обратить внимание на мутацию Лейдена (F5), встречающуюся в гетерозиготной форме примерно в популяции европейцев в 5% случаев всех ТФ [3]. Данная мутация в конечном итоге через определённый механизм, о котором будет говориться в соответствующей части, вызывает бесконтрольное образование тромбов, которое приводит к ишемическим инсультам [4].

Таким образом, **целью** нашей работы является выяснить важность генотипирования генетических мутаций системы коагуляционного гемостаза, при заболеваниях ПНМК на примере пациентки молодого возраста.

Материалы и методы

Проведены следующие инструментальные исследования (03.04.2023-06.04.2023): компьютерная томография головы, компьютерная ангиография магистральных артерий шеи и интракраниальных артерий, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей – по результатам, патологий не выявлено.

Также немаловажным исследованием, помогающим рассмотреть причины возникновения рецидивирующих ПНМК, было генетическое исследование, проводимое в ГАУЗ СО «Клинико-диагностическом центре», (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты генотипирования полиморфизма в генах системы свертывания крови, фибринолиза и фолатного цикла

Откл.	Показатель	Выявленный генотип	Норм.вариант
<i>Гены фактора свертывания крови</i>			
!	F5 (фактор V свертывания крови 1691 G>A)	G/A*	G/G
!	F7 (фактор VII свертывания крови 10976 G>A)	G/A*	G/G
!	F13 (фактор XIII свертывания крови G>T (Val 34 Leu))	G/T*	G/G
<i>Гены системы фибринолиза</i>			



!!	РА11 (антагонист тканевого активатора плазминогена 675 5G>4G)	4G/4G*	5G/5G
<i>Гены фолатного цикла</i>			
!	МТНFR (метилен-тетрагидрофолат-редуктаза 1298 A>C)	A/C*	A/A
!	MTR (метионин-синтаза 2756 A>G)	A/G*	A/A
Обозначение: * - выявленный полиморфизм.			

Описание клинического наблюдения

Со слов пациентки она заболела остро 1 июля 2019 года, у неё отмечались следующие жалобы: в левой ноге, руке появилось онемение, недомогание, потеря чувствительности, затрудненная подвижность. Из общего состояния организма - бледность, головокружение, помутнение рассудка. Пациентка была госпитализирована в ГКБ №33 г. Екатеринбурга.

При поступлении был выставлен клинический диагноз: ишемический инсульт неустановленной этиологии в психовегетативном синдроме (ПВС) от 01.07.2019 с левосторонним гемипарезом. NIHSS 3.Рэнкин 2. Ривермид 12. Гипертоническая болезнь 3 стадии (неконтролируемая), синдром кардиалгия.

В неврологическом статусе: Сознание ясное. Оценка по шкале NIHSS 2. Менингеальные знаки отсутствуют. Двигательная сфера: парез в левой ноге и руке 2-3 балла. Расстройство чувствительности по гемитипу. Рефлексы: сухожильные рефлексы снижены в левой ноге. Патологические рефлексы: симптомы Бабинского слева.

Спустя некоторое время пациентка повторно перенесла ещё несколько рецидивирующих преходящих нарушений мозгового кровообращения. При сборе анамнеза было выявлено, что они произошли через 1,5 года (06.12.2020) и последующий через месяц (08.01.2021) –при этом симптомокомплекс момента первого возникновения остался прежним. Последняя госпитализация была через 2 год и 3 месяца от последнего рецидива (03.04.2023) в ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №1» г. Екатеринбурга.

При поступлении был выставлен клинический диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Преходящее нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии от 03.04.2023 г., остаточные явления ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии: левосторонняя гемигипестезия, левосторонний гемипарез 4,5 балла NIHSS 2 балла, Рэнкин 2 балла, Ривермид 12 баллов.

Неврологический статус(06.04.2022): Сознание ясное, менингеальные знаки отсутствуют. Зрение субъективно не нарушено. Лицо симметрично. Слух субъективно сохранен. Глотание и фонация сохранены. Левосторонняя гемигипестезия. Левосторонний



гемипарез: в верхней конечности до 3—4 баллов, в нижней конечности 3 балла (при этом пациентка самостоятельно ходит). Тонус и трофика не изменены. Речь - правильная. Пациентка ориентирована в собственной личности, месте и времени правильно.

Результаты исследования и их обсуждение

Перед тем как говорить о всех мутантных факторах свертываемости стоит отметить несколько важных моментов в коагуляционном гемостазе. У коагуляционного каскада есть два основных пути начала процесса: внешний путь, который ассоциирован с выделением тканевого тромбопласти на(что происходит обычно при травмах), и внутренний путь, при котором происходит контакт отрицательно заряженного коллагена базальной мембраны сосуда с XII фактором (фактор Хагемана)[18].

Из мутаций генов системы факторов свертывания крови у данной пациентки была обнаружена мутация в гене F5 (фактор V свертывания крови 1691 G>A) [16]. В норме ген F5, кодирующий свертывающий фактор 5, располагается в первой хромосоме. Активированный тромбином F5 является белком, который регулирует коагуляцию крови, являясь кофактором при превращении протромбина в тромбин 10 фактором (F10) [13, 14]. Но при данной мутации происходит замена гуанина (G) на аденин (A). Такая перестройка приводит к замене аргинина на глутамин в аминокислоте 506. Это устраняет сайт расщепления Arg506 для активированного белка C в факторе V и факторе Va, в результате чего не происходит их разрушение. Последствия усиливают прокоагулянтную роль фактора Va и снижают антикоагулянтную роль фактора V (проакцелерина)[19]. В результате чего возникает состояние гиперкоагуляции и повышения склонности образования тромбов [5, 15].

Также обнаружена мутация гена F7, расположенная в локусе 13q34 (фактор VII свертывания крови 10976 G>A), носящем протективный характер в отношении к гиперкоагуляции. В норме VII фактор свертывания (проконвертин), представляющий собой сериновую протеазу, при повреждении сосудов связывается с тканевым фактором III (TFA), что активирует проконвертин. Образовавшийся комплекс TFA-F7 в свою очередь активирует уже IX (F9) и X (F10) факторы свертывания, участвующие в превращении протромбина в тромбин [6], также есть данные о том, что данный комплекс может также обладать негемостатическими, сигнальными свойствами[20]. А при мутации F7 10976 G>A уменьшается риск образования тромба.

XIII фактор свертывания (фибриназа) — профермент системы коагуляции, основной функцией которого является образование «сшивок» между лизином и глутамином в фибриновых волокон друг с другом, делая фибриновый сгусток более плотным, прочным и устойчивым к действию ферментов фибринолиза [7]. Сама же фибриназа представляет собой белковый гетеродимер субъединиц A и B, экспрессируемый клетками костного мозга и

мезенхимальной линии, отличающийся своей функцией транслугуминазы, катализирующей реакции сшивания пептидов[21]. При мутации F13 происходит замещение гуанина на тимин, что приводит также и к аминокислотной замене валина на лейцин в 34 положении. Данная замена меняет активность этого фермента, снижая её, поэтому не образуется функциональный тромб, повышая тем самым риск кровотечений.

Помимо свертывающей системы в крови имеется также система фибринолиза. Наиболее важным ферментом этой системы, расщепляющим фибрин, является плазмин, который образуется из плазминогена. Каталитическое превращение плазминогена в плазмин осуществляется действием тканевого активатора плазминогена. Но помимо активатора в крови находится также и ингибитор тканевого активатора плазминогена (РА1), способный угнетать или полностью приостанавливать процесс фибринолиза [8].

Были обнаружены мутации генов фолатного цикла, ассоциированные с предрасположенностью к повышенному содержанию гомоцистеина (ГЦ) в крови — гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Неблагоприятные эффекты ГЦ достигаются действием нескольких различных механизмов, таких как гиперактивация N-метил-d-аспаратных рецепторов, активация Toll подобного рецептора 4, нарушение регуляции кальциевых каналов, повышение активности никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидазы и последующее увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) [17]. Повышенная продукция (АФК) при ГГЦ связана с повышенной экспрессией ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-1, 6, 7, TNF- α , MCP-1. Все эти механизмы способствуют возникновению атеросклеротических повреждений сосудов, нарушению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза - инфаркт миокарда, инсульт, аневризма аорты[9, 10]. Наиболее частой и распространенной причиной возникновения ГГЦ является снижение активности или же полная утрата активности ферментов 5-, 10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы (MTR), вследствие мутации генов этих ферментов [11, 12].

Заключение

Таким образом, при сравнении результатов, полученных инструментальными методами, с результатами генотипирования, становится ясно, что при цереброваскулярных заболеваниях у пациентки молодого возраста наиболее показательным с точки зрения изучения патологии является именно генетическое исследование. На основании полученных данных было проанализировано совокупность генетических мутаций, которые разнонаправленно проявляли свои эффекты в возникновении нарушений свертываемости крови. Большинство мутаций склонны к увеличению риска тромбозов, однако есть и те, что способны уменьшать этот самый риск тромбообразования, повышая уже частоту кровотечений. Но так как у пациентки наблюдалась склонность к рецидивирующим ПНМК, то можно прийти к выводу, что наиболее



значимым исследованием при ряде патологий системы свертываемости крови будет являться именно генотипирование, позволяющее следовать тенденциям персонализированной медицинской помощи, для более ранней постановки диагноза, а следовательно, и минимизирования последствий.

Список литературы:

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И., Пак Ден Нам, Т.Л. Харькова, В.Ж. Чумарина. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб.//Росстат. - М., 3-46 2021. – С. 30
2. Putaala, J. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke / J. Putaala, A.J. Metso, T.M. Metso, et al. // Stroke. – 2009. – №40. – P. 1195–1203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.52988 P.
3. БаумСет Дж. Мутация фактора свертывания V Лейден: аргументы за общий скрининг// Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2014. №3. – С. 12-13.
4. Oahlback B. J. Physiologic Anticoagulation. // J. Clin Invest. 1994. Vol. 94(3). P. 923.
5. Вавилова, Т.В. Генетический анализ на тромбофилию в клинической практике// Лаборатория. 2012. №4. — С. 8-10.
6. Pinotti M., Toso R., Girelli D. et al. Modulation of factor VII levels by intron 7 polymorphisms: population and in vitro studies. // Blood. 2000. Vol. 95(11). P. 3423.
7. Komaromi I., BagolyZ., MuszbekL. Factor XIII: novel structural and functional aspects. // Journal Thromb. Haemost. 2001.Vol. 9(1).P. 9-20.
8. Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis. //Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005. Vol. 3(8).P. 1879–1883.
9. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия как значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов в Северо-Западном регионе России / Шмелева В. М. // Тромбоз, гемостаз и реология. —2002. — №1. — С. 154–158.
10. Шмелева В. М. Значение гомоцистеина в патогенезе тромбоза и атеросклероза / Шмелева В. М. // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова. — 2004 — Т. XI, №3. — С. 25–31.
11. Мухина Полина Николаевна, Воробьева Н. А., Белякова И. В. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда // Экология человека. 2012. №10. – С.54–55.



12. Иевлева К. Д., Баирова Т. А., Колесников С. И., Калюжная О. В. Распространенность полиморфизма 2756A>G гена метионинсинтазы в популяциях Восточной Сибири // *ActaBiomedicaScientifica*. 2014. №6(100). – С. 108.
13. Subbotovskaya AI, Shilova AN, Karmadonova NA, et al. Frequency of polymorphisms genes of the hemostasis system in patients with thromboembolism of the pulmonary artery. *Thrombosis, hemostasisetthaeologia*. 2013;3(55):70-5
14. Factor V Leiden thrombophilia. National Library of Medicine website. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/factor-v-leiden-thrombophilia#sourcesforpage>. Accessed January 29, 2018
15. Imbarrato G, Bentley J, Gordhan A. Clinical outcomes of endovascular thrombectomy in tissue plasminogen activator versus non-tissue plasminogen activator patients at primary stroke care centers. *J Neurosci Rural Pract*. 2018;9(2):240- 244. doi:10.4103/jnrp.jnrp_497_17
16. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016;91(1):46-49. doi:10.1002/ajh.24222.
17. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. *Педиатр*. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62
18. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Климентова Э.А., Исаков С.А., Рябков А.Н., Воронин Р.М. Влияние активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на тромботические осложнения у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий // *Новости хирургии*. 2017. №6.
19. Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlbäck B. Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood*. 1999 Apr 15;93(8):2552-8.
20. Bernardi, Francesco, and Guglielmo Mariani. “Biochemical, molecular and clinical aspects of coagulation factor VII and its role in hemostasis and thrombosis.” *Haematologica* vol. 106,2 351-362. 1 Feb. 2021, doi:10.3324/haematol.2020.248542
21. Mitchell JL, Mutch NJ. Let's cross-link: diverse functions of the promiscuous cellular transglutaminase factor XIII-A. *J Thromb Haemost*. 2019 Jan;17(1):19-30.