

Ишемический инсульт в молодом возрасте и тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов

Н.В.Пизова[✉]

ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Артериальные и венозные тромбозы и в первую очередь острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из актуальных проблем современной неврологии. Клинический и патоморфологический анализ показал гетерогенность ишемических инсультов. В молодом возрасте причины развития острых нарушений мозгового кровообращения значимо отличаются от причин инсультов в пожилом и старческом возрасте. У лиц молодого возраста примерно в 1/3 случаев определить этиологическую принадлежность инсульта не представляется возможным. В статье основное внимание уделено нарушениям в системе свертывания крови, обусловленным дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов. Представлены клинические особенности генетически детерминированных тромбофилий, вызванных дефицитом или аномалиями антитромбина III, кофактора гепарина II, протеина C, протеина S, протеина Z и тромбомодулина. Показана частота встречаемости данных состояний как в общей популяции, так и у лиц с артериальными и венозными тромбозами. Представлены диагностические методики.

Ключевые слова: тромбофилия, дефицит или аномалия физиологических антикоагулянтов, инсульты в молодом возрасте.

[✉]pizova@yandex.ru

Для цитирования: Пизова Н.В. Ишемический инсульт в молодом возрасте и тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 21–26.

Ischemic stroke at a young age and thrombophilia caused by deficiency or abnormality of physiological anticoagulants

N.V.Pizova[✉]

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaia, d. 5

Arterial and venous thrombosis, primarily acute ischemic stroke is one of the urgent problems of modern neurology. Clinical and pathological analysis revealed heterogeneity of ischemic strokes. At the young age of causes of stroke was significantly different from the causes of stroke in elderly and senile age. In young adults about 1/3 of affiliation to determine the etiologic stroke is not possible. The article focuses on the violations in the system of blood coagulation due to deficiency or abnormality of physiological anticoagulants. We present the clinical features of genetically determinate thrombophilia caused by a deficiency or abnormality of antithrombin III, heparin cofactor II, protein C, protein S, protein Z, and thrombomodulin. It is shown that the incidence of these conditions in the general population and in patients with arterial and venous thrombosis. We present diagnostic techniques.

Key words: thrombophilia, a deficiency or abnormality of physiological anticoagulants stroke at a young age.

[✉]pizova@yandex.ru

For citation: Pizova N.V. Ischemic stroke at a young age and thrombophilia caused by deficiency or abnormality of physiological anticoagulants. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 21–26.

На современном этапе значительную долю среди пациентов с тромбозами составляют люди молодого и среднего, т.е. трудоспособного возраста, что обуславливает не только большую медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы. Наследственные дефекты свертываемости крови известны давно. Они являются причиной длительных, угрожающих жизни кровотечений, однако различные нарушения тромбообразования, осложняющиеся развитием тромбозов и тромбоэмболий, привлекли внимание исследователей лишь несколько десятилетий назад. Для описания разнородной группы нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются существенным повышением рисков артериального или венозного тромбоза, используется термин «тромбофилия» [1–3]. Наследственные тромбофилии впервые были описаны F.Jordan и A.Nandorff [4]. Термин «тромбофилии» был предложен норвежским клиницистом O.Egeberg [5, 6]. Известно, что риск развития тромботических состояний увеличивается приблизительно в 2 раза каждые 10 лет прожитой жизни в связи со снижением двигательной активности, усугублением нарушения кровотока и венозного стока, уменьшением эластичности и податливости сосудистой стенки, снижением фибринолитической активности.

Выделяют врожденные, приобретенные и комбинированные тромбофилии. Наследственные (врожденные) тромбофилии – это обобщающее понятие, которое объединяет целый ряд нарушений в системе гемостаза, обусловленных генетически. В 2000 г. P.Manucci [7] определил наследственную тромбофилию как генетически детерминированную тенденцию к венозному тромбообразова-

нию, реализация которой, как правило, осуществляется уже в молодом возрасте, при этом тромботические осложнения возникают без очевидной причины и имеют склонность к рецидивированию [1].

Приобретенные тромбофилии – это состояния, которые характеризуются первичной активацией факторов гемостаза, относительным дефицитом естественных антикоагулянтов и фибринолитиков, активацией межклеточного взаимодействия, которые развиваются при ряде патологических состояний и провоцирующих воздействий или являются осложнением медикаментозной терапии. Приобретенные тромбофилии могут развиваться при злокачественных новообразованиях, хирургических вмешательствах, травмах (особенно при переломах длинных костей), беременности и в послеродовом периоде, приеме оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии в постменопаузе, иммобилизации и др. [8].

Комбинированная форма тромбофилии характеризуется комбинацией лабораторных признаков, типичных для двух рассмотренных выше типов тромбофилии. О комбинированной форме тромбофилии можно говорить в тех случаях, когда пациент с врожденной тромбофилией подвергся дополнительному воздействию факторов риска активации свертываемости крови и агрегации тромбоцитов. Нередко наблюдается сочетание дефектов перечисленных факторов, и обычно это сочетание характеризуется более тяжелыми тромбофилиями, чем одиночный дефект [9, 10].

Клинически все тромбофилии характеризуются рецидивирующими множественными тромбозами разной ло-

кализации, тромбоэмболиями в бассейне легочной артерии, инфарктами органов, развивающимися, как правило, у больных сравнительно молодого возраста. Выраженность тромбозов, частота и тяжесть тромбоэмболии зависят от степени гематологических нарушений и сопутствующих (фоновых) состояний, патологических процессов и воздействий.

К одной из основных причин наследственных тромбофилий относится дефект генов антикоагулянтной системы. Тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов, связаны с анти-тромбином (АТ) III, кофактором гепарина II, протеином С, протеином S, протеином Z и увеличением уровня тромбомодулина в плазме. Еще в 1994 г. F.Varinagarmenteria и соавт. при количественном определении естественных антикоагулянтов через 3 мес после инфаркта мозга у 36 пациентов молодого возраста (17 мужчин, средний возраст 28 лет, и 19 женщин, средний возраст 25 лет) показали, что у 9 пациентов (25%; 5 женщин, 4 мужчины) был дефицит одного естественного антикоагулянта. Среди этих пациентов изолированный дефицит белка S наблюдался в 5 (13,8%) случаях; в одном случае отмечалась ассоциация между дефицитом белка S и антифосфолипидными антителами и по одному случаю были дефицит протеина С (2,7%), дефицит АТ III (2,7%) и дефицит плазминогена (2,7%) [11].

АТ III является естественным антикоагулянтом, и на его долю приходится 75% всей антикоагулянтной активности плазмы, он нейтрализует активность тромбина и других активированных факторов свертывания крови. Дефицит АТ III – это аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с разной пенетрантностью патологического гена. Ген АТ (SERPINC1) локализован на хромосоме 1q23-25 [12].

При типе 1 дефицита АТ III имеются низкий уровень активности АТ и низкое количество антигена в плазме, а при типе 2 – низкая активность АТ при нормальном содержании антигена [13]. В зависимости от природы функционального дефекта тип 2 недостаточности АТ III подразделяется на подтипы: RS – дефекты тромбинсвязывающего сайта, HBS – дефекты гепаринсвязывающего сайта, PE – остальные. Важность такого разделения обусловлена тем, что дефекты гепаринсвязывающего сайта не приводят к развитию тромбофилии, за исключением гомозиготных состояний [14]. К настоящему времени описано более 250 различных мутаций, ассоциированных с дефицитом АТ III. Описаны множество дефектов этого гена у пациентов с дефицитом АТ и структурные аномалии АТ III [15, 16].

Частота встречаемости дефицита АТ III чрезвычайно варьирует в разных этнических группах. По ориентировочным выборочным данным, частота этой патологии колеблется от 1 на 5 тыс. до 1 на 2 тыс. семей, но среди больных с венозным тромбозом и эмболией легочной артерии дефицит АТ III выявляется в 2–3% случаев [17, 18]. Дефицит АТ III в общей популяции выявляют в 0,17% случаев, среди больных с тромбозами и тромбоэмболиями легочной артерии – в 1,1%. В семьях с наследственным дефицитом АТ III тромботические осложнения возникают у 50% родственников. У лиц, гетерозиготных по дефициту АТ III, его уровень составляет 45–75% [18–21]. Гомозиготный дефицит АТ III не совместим с жизнью, за исключением дефицита, связанного с дефектом гепаринсвязывающего домена молекулы АТ III. Больные с таким типом дефицита имеют высокий риск не только венозных, но и артериальных тромбозов. При дефиците АТ III степень выраженности тромбоэмболического синдрома целиком зависит от величины снижения антикоагулянта в плазме [6]. Выделяют следующие тромбофилии:

- тяжелые формы с рецидивирующими спонтанными тромбоэмболиями и инфарктами органов, начинаю-

щимися с молодого (до 20–35 лет) возраста – при уровне АТ III < 40%;

- пограничные формы с редкими спонтанными тромбозами, но закономерным развитием тромбоэмболии (в молодом и среднем возрасте) после травм, операций, больших физических напряжений, в родах и при стрессовых ситуациях (уровень АТ III 40–65%);
- потенциальные формы – спонтанные тромбозы отсутствуют, но они легко возникают после внутривенных манипуляций (больные не переносят проколов вен), при продолжительной неподвижности (гиподинамия, сидячая работа), при ожирении и всех перечисленных в предыдущем пункте провоцирующих факторах (уровень АТ находится в пределах 65–75%).

Дефицит АТ, по данным разных исследований, у пациентов с инсультами составляет от 5% (3/66) до 8% (5/60), но в других работах описаны единичные случаи среди 36 и 329 пациентов 15–45 лет с инсультами. В исследовании, где частота дефицита АТ составила 5%, у всех пациентов были инсульты в бассейне каротидных артерий [22].

Кофактор II гепарина отличается от АТ III размером молекулы, иммунологической реактивностью, специфичностью к тромбину и меньшим сродством к гепарину [23]. Данный серпин ингибирует тромбин свободный и связанный в тромбе, но не затрагивает другие протеазы коагуляции [24]. Имеются сведения, что кофактор гепарина II обеспечивает ингибирование 20–30% тромбина при свертывании крови [25]. Врожденная недостаточность кофактора II гепарина, проявляющаяся в снижении функциональной активности и уровня антигена в крови (47–66%), обнаружена у пациентов с церебральным и рецидивирующим венозным тромбозом [26, 27].

Протеин С (активируемый фактор свертывания XIV) – это еще один основной физиологический антикоагулянт, витамин К-зависимый гликопротеин [28]. Протеин С циркулирует в крови в неактивном состоянии и конвертируется в активную форму при взаимодействии с эндотелиальными рецепторами протеина С, тромбином и тромбомодулином [29, 30]. Активированный протеин С в присутствии протеина S, ионов кальция, фосфолипидов инактивирует факторы Va и VIIIa коагуляционного каскада и ингибирует образование тромбина и фактора Ха. Инактивируя факторы Va и VIIIa, активированный протеин С ограничивает образование тромбина, оказывая тем самым антитромботическое действие [29–32].

Первое описание в литературе о дефиците протеина С представлено в 1993 г. [33]. Дефицит протеина С может быть наследственным и приобретенным [34–37]. Дефицит протеина С наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген протеина С локализуется на хромосоме 2 в позиции q13-q14 [38].

Различают два типа дефицита протеина С: 1-й тип (истинный, количественный) встречается наиболее часто и характеризуется снижением уровня иммунологической и функциональной активности протеина С; 2-й тип (дисфункциональный) – нормальная иммунологическая и сниженная функциональная активность протеина С [39].

О дефиците протеина С можно говорить, если его уровень в крови составляет менее 65–70%, при этом проявление тромботических явлений начинается при снижении уровня протеина С до 40–50% [40, 41]. Распространенность дефицита протеина С в популяции составляет 1:300 [42] и встречается с частотой не более 0,5% в общей популяции [43, 44]. В европейской популяции частота дефицита протеина С составляет 0,2–0,4% [39]. Дефицит протеина С повышает риск тромбообразования в 5–8 раз [39].

По данным разных исследований, частота дефицита протеина С у пациентов с инсультами варьирует в широких пределах (табл. 1).

Таблица 1. Частота дефицита протеина С у пациентов с инсультами в зависимости от возраста

Автор, год	Средний возраст, лет	Частота дефицита протеина С, %
F.Taylor, 1992	26	39
H.Schafer, A. von Felten, 1989	46	36
D.Green и соавт., 1992	59	20

В этих случаях инсульты развивались в молодом возрасте по сравнению с больными, не имеющими дефицита протеина С [22].

Протеин S – витамин К-зависимый одноцепочечный плазменный белок, является кофактором активированного протеина С, вместе с которым регулирует процесс свертывания крови [45]. Протеин S функционирует как неэнзиматический кофактор активированного белка С, является сериновой протеазой, участвующей в протеолитической деградации факторов Va и VIIa [46–48].

Дефицит протеина S впервые был описан в 1984 г. [36, 37, 49] и связан с венозным тромбозом и артериальными заболеваниями [50–52]. Дефицит протеина S наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген протеина S (PS альфа или PROS 1) и псевдоген S (PS бета или PROS 2) локализованы на хромосоме 3 человека в позиции p11.1-q11.2 [53–55]. Различают следующие типы дефицита протеина S:

- тип 1 – снижены общее количество протеина и свободная фракция;
- тип 2 – нормальный уровень общего протеина S и сниженная функциональная активность;
- тип 3 – низкий уровень свободного протеина S и нормальный уровень общего протеина S плазмы.

Наследственный дефицит протеина S встречается у 0,7% людей в общей популяции и 3% пациентов с венозными тромбозами. В семьях с наследственным дефицитом этого антикоагулянта частота тромбозов составляет 19–47% [56]. Как и при наличии дефицита протеина С, первый тромбоэмболический эпизод развивается в возрасте 10–50 лет.

Ишемический инсульт может развиваться на фоне дефицита белка S [57]. P.Sie и соавт. [58] одними из первых сообщили о наличии ассоциации наследственного дефицита белка S в качестве причины ишемического инсульта у молодых. M.Wiesel и соавт. [59] при наблюдении 105 пациентов с дефицитом белка S у 14 выявили артериальный тромбоз центральной нервной системы или миокарда, в то время как другие исследователи показали слабые связи между ними [60, 61]. Дефицит протеина S ассоциируется с церебральной артериальной ишемией более часто, чем дефицит протеина С. Однако данные об этом неоднозначны. В метаанализе данных, опубликованных в 2003 г., показано, что частота дефицита С составляет 13,8% (5/36), 19% (8/35), 23% (19/98) у пациентов моложе 45 лет и 6% (4/66) у пациентов моложе 60 лет с инсультами [22].

Протеин Z (PZ) – это К-зависимый белок, ингибирующий активность коагуляционного фактора X (фактор Xa) [62]. Протеин Z вначале был определен в коровьей плазме в 1977 г., а затем и в плазме человека в 1984 г. [62]. В отличие от человеческой формы, бычий белок Z содержит 36 аминокислот с расширением С-конца, что увеличивает связывание тромбина с фосфолипидами и способствует образованию тромба [63, 64]. Дефект бычьего протеина Z поэтому связан с повышенным риском кровотечения [65]. На поверхностях фосфолипидов человеческий белок Z формирует кальцийзависимый комплекс с активированным фактором свертывания X, который служит в качестве ко-

Таблица 2. Исследование протеина Z при ишемическом инсульте, по данным разных исследований

Исследование	M. Vasse	M. Heeb	S. Lopaciuk	A. McQuillan	K. Kobelt
Популяция	Кавказцы	Испанцы	Кавказцы	Кавказцы	Кавказцы
Пациенты/контроль	169/88	85/86	99/100	79/186	125/192
Возраст, лет	33	58	38	66	40
Протеин Z, мг/мл					
Пациенты		1,98±0,92	1,56±0,62	1,14±0,18	
Контроль		2,40±0,97	1,64±0,68	1,16±0,09	

Таблица 3. Коагулопатии и артериальный инсульт [22]

Коагулопатия	Ассоциация с артериальным инсультом
Дефицит протеина C	Слабая
Дефицит протеина S	Умеренная
Дефицит АТ III	Редкая
Мутация фактора V Лейдена	Умеренная
Мутация гена протромбина	Умеренная
Гипергомоцистеинемия	Умеренная
Дисфибриногенемия	Редкая
Дефицит плазминогена	Редкая
Серповидно-клеточная анемия	Распространенная
Антифосфолипидный синдром	Распространенная

фактора для повышения действия протеин Z-зависимых ингибиторов протеазы (ZPI) в 1 тыс. раз [66]. Конечным результатом являлись ингибирование активированного фактора X и пресечение тромбообразования, поэтому дефицит человеческого протеина Z будет протромботическим [67–69]. Человеческая форма протеина Z, как полагают, подавляет образование тромбов. Ген PZ локализован в хромосоме 13q34 [70]. Сравнение уровня протеина Z сыворотки крови у пациентов с ишемическим инсультом в течение первых 7 дней после острого эпизода и последующих 3–6 мес показало увеличение его уровня во время острой фазы [69].

В последних клинических исследованиях получены противоречивые результаты о связи между уровнем протеина Z в плазме и риском развития ишемического инсульта (табл. 2). M. Vasse и соавт. [71] и M. Heeb и соавт. [72] сообщили, что низкие уровни протеина Z связаны с повышенным риском развития ишемического инсульта. Напротив, K. Kobelt и соавт. показали, что высокие, а не низкие уровни протеина Z ассоциируются с повышенным риском развития ишемического инсульта [13]. S. Lopaciuk и соавт. [73] и A. McQuillan и соавт. не обнаружили корреляции между уровнем протеина Z и ишемическим инсультом [69].

В исследовании «случай–контроль» с участием 200 больных с ишемией головного мозга в возрасте моложе 50 лет и 199 лиц без сосудистых заболеваний (контрольная группа), проживающих в одном и том же регионе на юге Германии, изучали возможную взаимосвязь между двумя распространенными мононуклеотидными мутациями гена PZ и риском развития нарушения мозгового кровообращения. В основной группе частота представленности аллеля A в интроне F (полиморфизм G79A) была значительно ниже, чем в контрольной (15,7 и 24,4% соответственно; отношение шансов 0,58 при 95% доверительном интервале 0,39–0,86; $p=0,007$; проводилась стандартизация с учетом возраста, пола и известных факторов риска). Полиморфизм A-13G промоторной области проявлялся аллелем C у больных менее часто (4,2 и 7,0% соответственно; скорректированное отношение шансов 0,56 при 95% доверительном интервале 0,28–1,13; $p=0,105$). У 42 участников контрольной группы наличие полиморфного варианта A в интроне F было связано с низким уровнем PZ-антигена в плазме ($p=0,0032$; коэффициент корреляции Спирмена $r_s=-0,48$). Наличие аллеля A в интроне F гена PZ можно рассматривать в качестве защитного генетически об-

условленного фактора, при наличии которого ниже риск развития ишемии головного мозга у молодых лиц. При развитии инсульта в молодом возрасте высокое содержание PZ в плазме может свидетельствовать о наличии тромбофилии [74].

Тромбомодулин – одноцепочечный мембранный гликопротеид 1-го типа с молекулярной массой 68 кДа, который экспрессируется эндотелием [75]. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза [76]. В стехиометрическом комплексе с тромбином тромбомодулин функционирует в качестве кофактора, ускоряя примерно в 20 тыс. раз катализируемую тромбином активацию профермента, протеина C, в соответствующий сериновый протеолитический фермент. Связанный с тромбомодулином тромбин в результате изменения конформации активного центра приобретает повышенную чувствительность в отношении инактивации его АТ III и полностью теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбозиты.

Суммарная частота встречаемости протеина C, S и АТ III при ишемических инсультах достигает 23% в разных исследованиях [77]. M. Moser отметил различную степень связи между тем или иным дефектом естественных антикоагулянтов и развитием артериального инсульта (табл. 3).

F. Carod-Artal и соавт. провели сравнительный анализ различных тромбофилических состояний у 130 молодых и 200 пожилых пациентов с инсультами, в том числе физиологических антикоагулянтов [78]. Частота дефицита протеина S – 11,5 и 5,5%, дефицита протеина C – 0,75 и 1% и дефицита АТ III – 0 и 0% соответственно (табл. 4).

Тромбофилические состояния выявляются достаточно часто и в детской популяции с артериальными инсультами (табл. 5) [79].

Риск развития тромбозов, связанный с генетической предрасположенностью, значительно возрастает как при сочетании с другими генетическими дефектами, так и при ситуациях, сопровождающихся развитием гиперкоагуляции. Особенно высокий риск тромбоза наблюдается при сочетании генетически детерминированного дефицита протеина C и протеина S с фактором V Лейдена на фоне беременности, в послеродовом периоде, длительной иммобилизации, больших хирургических вмешательств и обширных травмах [80]. В одном из исследований [81] показано, что среди 113 больных с клиническими проявлениями дефицита протеина C распространенность лейденской

Таблица 4. Частота различных тромбофилических состояний у молодых и пожилых пациентов с инсультами

Признак	Молодые (n=130)		Пожилые (n=200)		p
	абс.	%	абс.	%	
Дефицит протеина S	15	11,5	11	5,5	0,001
Дефицит протеина C	1	0,8	2	1	
Дефицит AT III	0	0	1	0,5	

Таблица 5. Изменения в протромботическом тесте у 46 детей с артериальным ишемическим инсультом

Протромботический тест	Число протестированных пациентов	Пациенты с измененным тестом	
		абс.	%
Протеин C	35	6	7,1
Протеин S	40	9	22,5
AT	37	2	5,4

мутации фактора V составила 14%. В другое исследование [82] были включены 7 семей с сочетанием дефицита протеина S и лейденской мутации фактора V. При таком сочетании тромбоз наблюдался в 72% случаев, тогда как при изолированном дефиците протеина S его частота составляла 19%, как и при изолированной мутации фактора V (19%).

Базируясь на изложенных данных разных исследований, необходимо проводить скрининг протромботических дефицитов. Об их наличии следует думать в следующих ситуациях [83, 84]:

- Имеются данные о «тромботической» наследственности. Наличие тромбозов у ближайших родственников.
- Возникновение тромбозов без видимых причин.
- Возникновение тромбозов в ситуациях, обычно легко переносимых людьми: длительных поездках, приеме противозачаточных средств, беременности.
- Возникновение тромбозов в молодом возрасте.
- Сочетание артериальных и венозных тромбозов.
- Тромбозы необычной локализации (вены мозга, мезентериальные вены).
- Тромбозы поверхностных вен.
- Образование некрозов кожи, вызванных приемом курагинов.

Литература/References

1. Franchini M, Veneri D. Inherited thrombophilia: an update. *Clin Lab* 2005; 51: 357–65.
2. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993; 119: 819–7.
3. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102: 814–28.
4. Jordan FLJ, Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand* 1956; 156: 267–75.
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516–30.
6. Egeberg O. Proceedings: Inherited antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 366.
7. Manucci PM. The molecular basis of inherited thrombophilia. *Vox Sang* 2000; 78: 39–5.
8. Сушкевич Г.Н. Тромбогенерирующие системы при тромбофилиях различного генеза. *Лаб. мед.* 2009; 10: 11–22. / Sushkevich G.N. Trombogeneriruiushchie sistemy pri trombofiliiakh razlichnogo geneza. *Lab. med.* 2009; 10: 11–22. [in Russian]
9. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики. *РМЖ.* 1998; 6 (3): 181–5. / Patrushev L.I. Trombofilicheskie sostoiianiia i sovremennye metody ikh diagnostiki. *RMZh.* 1998; 6 (3): 181–5. [in Russian]
10. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемдзян Э.Г. и др. Сочетанные генетические и приобретенные формы тромбофилий. 4-я Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). М.: НИЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2009; с. 84–5. / Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Gemdzhi-an E.G. i dr. Sochetannye geneticheskie i priobretennyye formy trombofilii. 4-ia Vseros. konf. «Klinicheskaiia gemostaziologiia v serdechno-sosudistoi khirurgii» (s mezhdunarodnym uchastiem). М.: NTSSKH im. A.N.Bakuleva, 2009; s. 84–5. [in Russian]

11. Barinagarmenteria F, Cantu-Brito C, De La Pena A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25 (2): 287–90.
12. Bock S, Harris J, Balazs I, Trent J. Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q23-25. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 39: 67–9.
13. Kobelt K, Biasiutti FD, Mattle HP et al. Protein Z in ischaemic stroke. *Br J Haematol* 2001; 114: 169–73.
14. Spek CA, Reitsma PH. Genetic risk factors for venous thrombosis. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 51–61.
15. Lane DA, Olds RJ, Boisclair M et al. Antithrombin III mutation database: first update. For the Thrombin and its Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1993; 70 (2): 361–9.
16. Lane D, Bayston T, Olds R et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 197–211.
17. Лагутина Н.Я., Федулова Г.А. Антитромбин III. Обзор. *Пробл. гематологии.* 1982; 3: 42–50. / Lagutina N.Ia., Fedulova G.A. Antitrombin III. Obzor. *Probl. gematologii.* 1982; 3: 42–50. [in Russian]
18. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981; 10 (2): 369–90.
19. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92 (7): 2353–8.
20. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999; 81 (2): 198–202.
21. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87 (1): 106–12.
22. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuro-Ophthalmol* 2003; 23 (1): 63–71.
23. Tollefsen DM, Majerus DW, Blank MK. Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem* 1982; 257 (5): 2162–9.
24. Tollefsen DM. Heparin cofactor II modulates the response to vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 454–60.
25. Tollefsen DM. Heparin cofactor II deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1394–400.
26. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64 (6): 1297–300.
27. Tran TH, Duckert F. Influence of heparin cofactor II (HCII) on the determination of antithrombin III (AT). *Thromb Res.* 1985; 40 (4): 571–6.
28. Huntington JA, Kjellberg M, Stenflo J. Crystal structure of protein C inhibitor provides insights into hormone binding and heparin activation. *Structure* 2003; 11: 205–15.
29. Dhainaut J-F, Yan B, Cariou A, Mira J-P. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C, and recombinant human activated protein C in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 318–24.
30. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med* 2000; 28: 44–8.
31. Pike RN, Buckle AM, le Bonniec BF, Church FC. Control of the coagulation system by serpins. Getting by with a little help from glycosaminoglycans. *FEBS J* 2005; 272: 4842–51.

32. Aznar J, Espana F, Estelles A, Royo M. Heparin stimulation of the inhibition of activated protein C and other enzymes by human protein C inhibitor – influence of the molecular weight of heparin and ionic strength. *Thromb Haemost* 1996; 76: 983–8.
33. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 (3): 1004–8.
34. Bertina RM, Broekmans AW, van der Linden IK, Mertens K. Protein C deficiency in a Dutch family with thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1982; 48 (1): 1–5.
35. Bertina RM, Broekmans AW, Krommenhoek-van Es C, van Wijngaarden A. The use of a functional and immunologic assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 1984; 51 (1): 1–5.
36. Comp PC, Nixon RR, Esmon CT. Determination of functional levels of protein C, an antithrombotic protein, using thrombin-thrombomodulin complex. *Blood* 1984; 63 (1): 15–21.
37. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein C. *N Engl J Med* 1984; 311 (24): 1525–28.
38. Patracchini P, Aiello V, Palazzi P et al. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13-q14. *Hum Genet* 1989; 81 (2): 191–2.
39. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87: 1095–108.
40. Griffin JH, Evatt B, Zimmermann TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370–73.
41. Pabinger J, Kurie PA, Heisteringer M et al. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1994; 71: 441–5.
42. Miletich JP, Sherman L, Broze GJJ. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317: 991–6.
43. Griffin JH. Clinical studies of protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10 (2): 162–6.
44. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73 (1): 87–93.
45. Meijer-Huizinga F, Mertens K, van Mourik JA. Isolation and characterization of single-chain protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72 (3): 408–14.
46. Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem* 1980; 255 (12): 5521–4.
47. Walker FJ. Regulation of activated protein C by protein S. The role of phospholipid in factor Va inactivation. *J Biol Chem* 1981; 256 (21): 11128–31.
48. Walker FJ, Chavin SI, Fay PJ. Inactivation of factor VIII by activated protein C and protein S. *Arch Biochem Biophys* 1987; 252 (1): 322–8.
49. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64 (6): 1297–300.
50. Allaart CF, Aronson DC, Ruys T et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 1990; 64 (2): 206–10.
51. Broekmans AW, Bertina RM, Reinalda-Poot J et al. Hereditary protein S deficiency and venous thrombo-embolism. A study in three Dutch families. *Thromb Haemost* 1985; 53 (2): 273–7.
52. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ et al. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood* 2000; 95 (6): 1935–41.
53. Long GL, Marshall A, Gardner JC, Naylor SL. Genes for human vitamin K-dependent plasma proteins C and S are located on chromosomes 2 and 3, respectively. *Somat Cell Mol Genet* 1988; 14 (1): 93–8.
54. Watkins PC, Eddy R, Beck AK et al. DNA sequence and regional assignment of the human follicle-stimulating hormone beta-subunit gene to the short arm of human chromosome 11. *DNA* 1987; 6 (3): 205–12.
55. Watkins PC, Eddy R, Fukushima Y et al. The gene for protein S maps near the centromere of human chromosome 3. *Blood* 1988; 71 (1): 238–41.
56. Engesser L, Broekmans AW, Briet E et al. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987; 106 (5): 677–82.
57. Girolami A, Simioni P, Lazzaro AR, Cordiano I. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. *Thromb Haemost* 1989; 61 (1): 144–7.
58. Sie P, Boneu B, Bierme R et al. Arterial thrombosis and protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1989; 62 (3): 1040.
59. Wiesel ML, Borg JY, Grunebaum L et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med* 1991; 20 (22): 1023–7.
60. Douay X, Lucas C, Caron C et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998; 98 (2): 124–7.
61. Mayer SA, Sacco RL, Hurler-Jensen A et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 1993; 24 (2): 224–7.
62. Broze GJ, Miletich J.P. Human protein Z. *J Clin Invest* 1984; 73: 933–38.
63. Hogg PJ, Stenflo J. Interaction of vitamin K-dependent protein Z with thrombin. *J Biol Chem* 1990; 266: 1053–58.
64. Hogg PJ, Stenflo J. Interaction of human protein Z with thrombin: evaluation of the species difference in the interaction between bovine and human protein Z and thrombin. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178: 801–7.
65. Kempkes-Matthes B, Walmrath D, Matthes KJ. Protein Z deficiency: a new cause of bleeding tendency. *Thromb Res* 1995; 79: 49–55.
66. Broze GJJr. Protein Z dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 8–13.
67. Kempkes-Matthes B, Souiri M, Ichinose A, Matthes KJ. First cases of homozygous combined protein Z- and factor V Leiden-mutation in humans. *Blood* 2000; 96: 74b. Abstract.
68. Kempkes-Matthes B, Nees M, Kuhnel G et al. Protein Z influences prothrombotic phenotype of factor V Leiden in humans. *Thromb Res* 2002; 106: 183–85.
69. McQuillan AM, Eikelboom JW, Hankey GJ et al. Protein Z in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2415–19.
70. Fujimaki K, Yamazaki T, Taniwaki M, Ichinose A. The gene for human protein Z is localized to chromosome 13 at band q34 and is coded by eight regular exons and one alternative exon. *Biochemistry* 1998; 37: 6838–46.
71. Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg JY et al. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke. *Lancet* 2001; 357: 933–34.
72. Heeb MJ, Paganini-Hill A, Griffin JH, Fischer M. Low protein Z levels and risk of ischaemic stroke: differences by diabetic status and gender. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 139–44.
73. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwieciński H et al. Protein Z in young survivors of ischaemic stroke. *Thromb Haemost* 2002; 88: 536.
74. Личи К, Кропп С, Донг-Си Т и др. Уровень протеина Z в плазме и риск развития ишемии головного мозга у молодых лиц зависят от варианта полиморфизма гена, кодирующего этот белок. *Stroke. Российское издание*. 2004; 5: 64–70. / Lichi K, Kropp S, Dong-Si T i dr. Uroven' proteina Z v plazme i risk razvitiia ishemii golovnogo mozga u molodykh lits zavisiat ot varianta polimorfizma gena, kodiruiushchego etot belok. *Stroke. Rossiiskoe izdanie*. 2004; 5: 64–70. [in Russian]
75. Bird P. Thrombomodulin. *Haematol Rev* 1996; 9: 251–74.
76. Кудряшева О.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений. *Кардиология*. 2000; 40 (8): 65–70. / Kudrishaeva O.V., Zateishchikov D.A., Sidorenko B.A. Endotelial'nyi gemostaz: sistema trombomodulina i ee rol' v razvitiia ateroskleroza i ego oslozhnenii. *Kardiologiya*. 2000; 40 (8): 65–70. [in Russian]
77. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3067–78.
78. Carod-Artal FJ, Nunes SV, Portugal D et al. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. *Stroke* 2005; 36 (9): 2012–4.
79. Ranzan J, Rotta NT. Ischemic stroke in children: a study of the associated alterations. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62 (3A): 618–25.
80. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 210–13.
81. Gandrille S, Greengard JS, Alhenc-Gelas M et al. Incidence of activated protein C resistance caused by the ARG 506 GLN mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C-deficient patients. The French Network on the behalf of INSERM. *Blood* 1995; 86: 219–24.
82. Zoller B, Bernsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518–23.
83. Alhenc-Gelas M, Aiach M, de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med* 2001; 1 (1): 81–8.
84. Varnai K, Gutler F, Szekely E. Hemorheological parameters in patients with thrombophilia. *Biorheology* 1999; 1–2: 148.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пизова Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО ЯГМУ. E-mail: pizova@yandex.ru