

# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ

Т.Л.Тихонова, И.Е.Широкова, Т.М.Решетняк  
 ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Повышенное свертывание крови определяется как тромбоз. Тромбофилические состояния на современном этапе рассматриваются как мультифакторное заболевание, под которым подразумевают наследственные (генетически обусловленные) или приобретенные сдвиги в гемореологии и системе гемостаза, приводящие к тромбозу сосудов различного калибра, чаще у лиц молодого возраста [1,43].

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к группе приобретенных аутоиммунных или гипокоагуляционных тромбофилий. Для АФС характерны рецидивирующие артериальные и/или венозные тромбозы сосудов различного калибра и разной локализации и патология (невывашиваемость) беременности. В последние годы большое внимание уделяется наследуемому, а иногда и приобретенному в процессе жизни дефектам белков, которые обуславливают предрасположенность к тромбообразованию и являются самостоятельным фактором риска сосудистых осложнений. АФС по своей непредсказуемости течения, нередко молниеносному развитию, а также поражению лиц молодого возраста приближается к генетическим тромбофилиям.

Врожденные дефекты гемостаза формируются при искажении генетической информации, заключенной в соответствующих генах, под действием мутаций. Известно более 40 генов, мутационные изменения которых ассоциируются с тромбофилиями [8,47]. При этом разнообразие фенотипических проявлений мутаций – это результат одного из трех процессов или их сочетаний: полного прекращения экспрессии гена, количественного изменения уровня экспрессии гена, качественного изменения функции гена [8]. В таблице 1 приведены частые и редкие причины наследственных тромбофилий [25, 66].

Т. Autsumi et al. [12], подчеркивая многофакторный механизм возникновения тромбозов при АФС, указали на значительную роль не только антигенной специфичности, но и генетических факторов.

Для большинства пациентов с наследуемой тромбофилией характерно возникновение первого тромбоза до 45-летнего возраста. У таких пациентов отмечено наличие нескольких гетерозиготных мутаций или одной гомозиготной мутации, чаще – Лейденской в гене V фактора свертывания крови (FV Leiden) или G20210A в гене протромбина [66]. Частой локализацией тромбозов в подобных случаях являются глубокие вены ног и сосуды легочного ствола. Реже отмечаются тромбозы поверхностных вен, а также окклюзии церебральных, висцеральных сосудов. Пациенты, имеющие мутации в системе гемостаза, обычно склонны к рецидиву тромбозов в течение многих лет после первого инцидента. Рецидив фатален по крайней мере для 5% больных [28], а в трети случаев ведет к развитию посттромботического синдрома. Появление других факторов риска тромбозов может индуцировать их рецидивы. Более чем в половине случаев венозные тромбозы провоцируются хирургическим вмешательством, длительной иммобилизацией, беременностью, приемом оральных контрацептивов [3,49].

Начало поисков наследуемой тромбофилии было положено работами О. Egenberg, описавшим в 1965 г норвежскую семью, в которой склонность к венозным тромбозам наблюдалась на протяжении нескольких поколений

Таблица 1

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ

### Частые

- ✓ Мутация G1691A в гене фактора V свертывания крови (FV Leiden)
- ✓ Мутация G20210A в гене протромбина (фактор II свертывания крови)
- ✓ Гомозиготная мутация C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы

### Редкие

- ✓ Дефицит антитромбина III
- ✓ Дефицит протеина С
- ✓ Дефицит протеина S

### Очень редкие

- ✓ Дисфибриногенемия
- ✓ Гиподисплазминогенемия
- ✓ Дефицит кофактора II гепарина
- ✓ Дефицит или высокое содержание гистидин-содержащих гликопротеинов
- ✓ Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена (тип I)
- ✓ Изменение тромбомодулина
- ✓ Гомозиготная гомоцистинурия

### Возможно наследственные

Увеличение уровня факторов VIII, IX, XI свертывания крови или фибриногена

[29]. Особенностью этих случаев было развитие тромбозов в молодом возрасте и выявление при обследовании низкого содержания в плазме антитромбина – III. Далее было сообщено о семейной аномалии фибриногена, ассоциирующейся с тромбозами [13]. В 1981 г был описан плазменный дефицит естественного антикоагулянта протеина С [38], в 1984 г – дефицит протеина S [19]. В 1993 г шведским ученым В. Dahlback опубликовано сообщение о семейной аномалии фактора V, сопровождающейся его резистентностью к активированному протеину С (APC-резистентность), которая была вызвана мутацией FV Leiden [21]. Последующие исследования позволили обнаружить дефекты более 40 генов, способствующих развитию тромбофилий. В этот список вошли гены, кодирующие основные факторы свертывания, естественные антикоагулянты и фибринолитики: фактор V, протромбин, антитромбин- III, протеины С и S, кофактор гепарина II, фибриноген, плазминоген, активатор плазминогена, фактор Хагемана; ген фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), дефект которого приводит к гипергомоцистеинемии; а также ряд генов, кодирующих синтез белков, участвующих в метаболизме простаглицлина, естественного ингибитора агрегации тромбоцитов [8].

Наиболее часто в европейской и американской популяциях выявляются три точковые мутации: FV Leiden, мутация G20210A в гене протромбина и мутация C677A в гене МТГФР [U.Seligson, 2001]. Частота основных наследуемых

тромбофилий существенно варьирует внутри здоровой популяции и среди пациентов с тромбозами. Встречаемость наиболее часто определяемых мутаций приведена в таблице 2 [22,62].

Таблица 2  
**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ МУТАЦИЙ**

Дефекты	Встречаемость в %	
	В общей популяции	У больных с тромбозами
FV Leiden	5-10 (среди белой расы)	25
G20210A в гене протромбина	2	6
Повышение уровня фактора VIII (>1,5 ед/мл)	11	25
Дефицит антитромбина III	0,02	1
Дефицит протеина С	0,2-0,4	3
Дефицит протеина S	?	1-2
Мутация С677Т в гене МТГФР	54	77

Распространенность мутаций FV Leiden и G20210A в гене протромбина колеблется от 1,6 до 25% в здоровой белой популяции Европы и Северной Америки, от 0 до 4,5 % в азиатских странах (с более низкой частотой в Китае, Японии и центральной Азии); крайне редкая встречаемость отмечается в африканских странах [39]. Это позволяет предполагать, что мутации FV Leiden и G20210A в гене протромбина возникли после эволюционного разделения населения Земли на неафриканцев и африканцев и расхождения белой и азиатской рас [79].

В системе свертывания крови ключевую роль играет тромбин. При большинстве наследуемых тромбофилий происходят нарушения либо инактивации тромбина, либо контроля его биосинтеза. На первый взгляд не ясно, почему подавление (или ингибирование) образования тромбина может вызывать тромбозы. Работы S.R. Hanson et al. [41] привели к открытию так называемого тромбинового парадокса: тромбин обладает как анти- так и протромботической активностями и является ключевым фактором регуляции гемостаза. Концентрация образованного тромбина – один из основных факторов, определяющих его субстратную специфичность [64]. В низкой концентрации тромбин выступает как антитромботический агент – связывание тромбина с тромбомодулином нейтрализует прокоагулянтную активность тромбина и увеличивает скорость активации протеина С. Активированный протеин С (АПС) инактивирует факторы Va и VIIIa, подавляя таким образом образование тромбина (рисунок 1). Тромбин, связанный с тромбомодулином, теряет способность свертывать фибриноген, активировать фактор V, индуцировать агрегацию тромбоцитов. При повышении концентрации тромбина его главной функцией становится протромботическая – превращение фибриногена в фибрин, активация факторов V, VIII, XI свертывания крови. Активируя факторы V и VIII, тромбин значительно ускоряет собственное образование. При значительной концентрации тромбин активирует фактор XIII свертывания крови, который катализирует "сшивание"  $\alpha$  и  $\beta$ -цепей фибрина и связывание  $\alpha 2$ -антиплазмина с фибрином. Кроме того, в очень большой концентрации тромбин активирует карбоксипептидазу В, которую еще называют ингибитором фибринолиза, активируемым тромбином (ТАФИ – thrombin activated fibrinolysis inhibitor), основная роль которой заключается в ингибировании взаимодействия плазминогена с фибрином. В такой ситуации тром-

бин выполняет как бы антифибринолитическую функцию. Различные генетические дефекты факторов свертывающей и противосвертывающей систем, а также антифосфолипидные антитела (аФЛ) нарушают механизмы контроля образования тромбина.

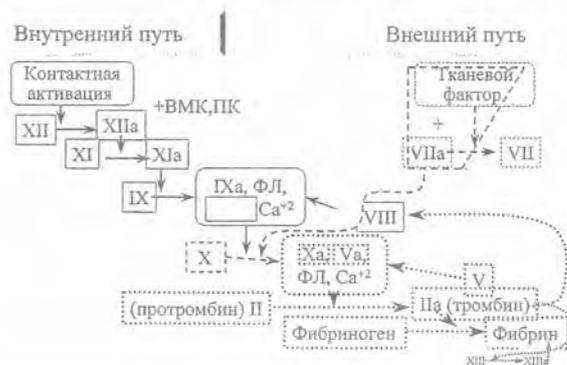
Одной из наиболее часто встречающихся в европейской популяции мутаций, ассоциированных с тромбофилиями, является мутация FV Leiden, приводящая к замене нуклеотида A1691T в гене фактора V, что, в свою очередь, сопровождается заменой остатка аргинина на остаток глицина в полипептидной цепи фактора V в положении 506. Изменение первичной структуры полипептидной цепи фактора V делает его устойчивым к расщеплению АПС, что приводит к повышению уровня фактора в плазме и, следовательно, усилению образования тромбина. Более того, мутантный фактор V обладает сниженной кофакторной активностью в системе нейтрализации фактора VIIIa АПС. Таким образом, эти нарушения, приводя к развитию синдрома устойчивости (резистентности) фактора V к АПС (АПС-резистентность), нарушают работу важнейшей антикоагулянтной системы [42]. АПС-резистентность, обусловленная мутацией FV Leiden, является одним из самых распространенных генетических факторов риска наследственных тромбофилий и в России [7,9]. Наличие мутации FV Leiden сопровождается семикратным повышением риска венозных тромбозов, причем 25% носителей мутации переносят тромбозы до 40-летнего возраста. Данная мутация выявляется примерно у 10% больных СКВ [14], а при АФС – у 19% [53].

Риск тромбозов увеличен и у ближайших родственников в семьях с генетическими нарушениями свертывания крови [74]. R.H. Lensen et al. [48] показали, что частота венозных тромбозов была одинаковой как у больных, родственники которых имели венозные тромбозы и FV Leiden, так и у тех пациентов, чьи родственники являлись только носителями этой мутации без отягощенного тромботического анамнеза. По данным этих авторов частота венозных тромбозов в обоих случаях составила 0,34% в год. Однако при сочетании FV Leiden с экзогенными факторами, особенно с иммобилизацией, хирургическими вмешательствами, беременностью, риск венозных тромбозов увеличился в 3 раза, что подтверждает многофакторную этиологию тромбозов. При сравнении пациентов с/без генетических дефектов было отмечено, что у лиц с мутацией FV Leiden к 58-летнему возрасту выживаемость снижается с 93% до 75%.

Прием оральных контрацептивов является самостоятельным фактором риска тромбозов. Частота тромбозов возрастает при сочетании генетических нарушений с другими факторами риска сосудистых нарушений. У женщин с

Рисунок 1

Схема свертывания крови



Примечание: Черные стрелки (сплошные) – внутренний путь свертывания крови, - - пунктирная линия – внешний путь свертывания и пунктир точками – общий для обоих. ВМК-высокомолекулярный кининоген, ПК –прекалликреин

носителем FV Leiden, использовавших оральные контрацептивы, случаи тромбозов составляли 28,5 на 10000 женщин в год по сравнению с 5,7 на 10000 - только с носителем FV Leiden и 3 на 10000 при приеме оральных контрацептивов у женщин без мутации гена [76, 77]. Подобная закономерность отмечалась и у лиц, имеющих гетерозиготную мутацию G20210A в гене протромбина [50].

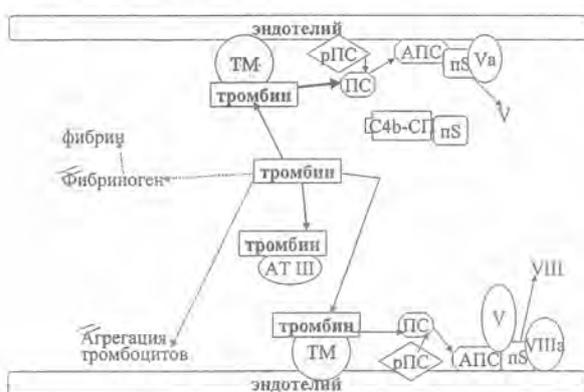
Значение мутации FV Leiden для артериальных тромбозов продолжает обсуждаться. Одними исследователями отмечена связь между мутацией FV Leiden и ишемической болезнью сердца [27, 30], а также облитерирующим эндартериитом [44, 60]. Другие, напротив, не выявили связи между тромбозами артериальной локализации и FV Leiden [61].

M. Schutt et al. [65] описали семью, в которой у родственников отмечалось сочетание АФС с мутацией FV Leiden. Четыре из восьми членов семьи имели тромбозы, и у трех из четырех из них определялись признаки АФС и мутация FV Leiden. Один из четырех человек, имевших тромбозы, был позитивным по аФЛ и не имел мутации, и у одного - наличие FV Leiden (без аФЛ) не сопровождалось тромбозами.

Нарушения в системе протеина С, по-видимому, играют ведущую роль в патологическом тромбообразовании при АФС [6]. Антикоагулянтный механизм в системе протеина С приведен на рисунке 2. Аутоантитела, в том числе и аФЛ могут вмешиваться в систему протеина С на различных этапах этой системы [14, 24]:

Рисунок 2

## Антикоагулянтный механизм системы протеина С.



**Примечание:** Тромбин связывает тромбомодулин (ТМ) и быстро активирует протеин С (ПС). Этот процесс усиливается рецепторами протеина С (рПС), которые удерживают способность активированного ПС (АПС) связывать, но связанный АПС, по-видимому, не способен выполнять антикоагулянтную функцию. После отделения АПС от рПС, АПС связывает протеин S (пS), и этот комплекс активирует активированный Va фактор свертывания крови серией ограниченных протеолитических реакций. В случае инактивации фактора VIII фактор V служит как дополнительный кофактор. C4b-СП - система протеина, связывающая компонент комплемента C4b.

1. Антитела могут ингибировать формирование тромбина, активатора протеина С;

2. Антитела ингибируют активацию протеина С, препятствуя связыванию тромбомодулина (антитела к тромбомодулину);

3. Антитела являются причиной приобретенной АПС-резистентности, которая достигается путем:

- ингибирования белковых ансамблей на отрицательно-заряженной поверхности,
- прямого подавления активности АПС,
- инактивации кофакторов Va и VIIIa

4. Антитела являются причиной приобретенного дефицита протеина С и/или S.

В этих случаях, даже при отсутствии мутации FV Leiden, фактор Va, связанный с антителами, не расщепляется АПС, сохраняя свою прокоагулянтную активность.

Кроме мутации FV Leiden, другие изменения в гене фактора V свертывания крови могут вызывать АПС-резистентность. В частности, при HR2-гаплотипе, который представляет собой уникальное сочетание шести полиморфных нуклеотидов в экзонах 13 и 16 гена V фактора свертывания крови, имеет место замена His1299Arg в полипептидной цепи фактора V, что приводит к понижению уровня фактора V в плазме [16]. Наличие аллеля R2 ассоциируется с неярко выраженной АПС-резистентностью и повышением риска венозных тромбозов даже при отсутствии FV Leiden. Частота встречаемости HR2-гаплотипа в общей популяции составляет 5,9%, повышаясь в выборке пациентов с семейным или персональным тромботическим анамнезом до 11,8% [18]. Плазменный уровень АПС при сочетании гетерозиготности по HR2-гаплотипу с гетерозиготной мутацией FV Leiden значительно снижается ( $p=0,0033$  по сравнению с гетерозиготными носителями FV Leiden) и сравним с наблюдаемым при гомозиготной мутации FV Leiden [18,31].

Найдены и другие, более редкие мутации в гене фактора V, также приводящие к АПС резистентности: Cambridge - сопровождается заменой Arg506Thr в полипептидной цепи фактора V, Hong Kong - Arg306Gly. Не во всех случаях изменения фактора V под действием мутаций сопровождается АПС-резистентностью. Y. Dargaud et al. [23] описали 48-летнюю женщину с гетерозиготной мутацией FV Leiden, но нормальными результатами теста на АПС-резистентность. У пациентки, кроме рецидивирующих эпизодов тромбоза поверхностных вен голеней, отмечалась склонность к кровотечению (меноррагии, маточное кровотечение в родах). Двое ее детей имели I тип болезни фон Виллебранда, а один из троих детей перенес ТЭЛА в 27-летнем возрасте. Ни у одного из пациентов не было обнаружено HR2-гаплотипа. У одного из трех детей пациентки выявлялись сходные с матерью результаты исследования: гетерозиготная мутация FV Leiden. Оказалось, что несоответствие между фенотипом и генотипом, обнаруженное в данной семье, было связано с недостаточностью фактора V. На основании такого рода данных авторы сделали предположение о присутствии в гене фактора V одновременно с FV Leiden дополнительной неидентифицированной ранее мутации. Данная недостаточность фактора V может быть следствием действия новой мутации, приводящей к протеолитической инактивации фактора неактивированным протеином С.

Еще одной распространенной наследственной тромбофилией является гетерозиготная мутация в гене протромбина (G20210A), определяемая примерно у 2% здорового населения, у 6,2% неотобранных последовательных пациентов с первичными тромбозами и у 18% больных с персональным и семейным анамнезом венозных тромбозов [56]. Ген протромбина локализован на хромосоме 11 (11p11-q12). Данная мутация происходит в 3'-концевой некодирующей части гена, которая, по-видимому, играет регуляторную роль в экспрессии гена. Мутация не изменяет первичную структуру полипептидной цепи протромбина, но, возможно, повышает стабильность его м-РНК и, соответственно, уровень белка в плазме. У 87% носителей мутации G20210A уровень протромбина в плазме повышается более чем на 25% [69]. Возрастание уровня протромбина приводит к увеличению образования тромбина и ослаблению активации протеина С и, соответственно, инактивации фактора Va. Кроме того, как указывалось выше, концентрация тромбина определяет его субстратную специфичность. При повреждении эндотелиальных клеток (ЭК) образование небольших количеств тромбина ведет к активации ЭК и протеина С, и тромбин выполняет в основном антитромботическую функцию. Дальнейшее нарастание его количества способствует протромботической и антифибринолитической функции [24]. У носителей этой мутации риск возникновения тромбоза глубоких вен голеней повышается в ~3 раза [56].

Вопрос об участии данной мутации в формировании артериальных тромбозов также остается открытым. По дан-

ным С.Л.М. Doggen [27] мутация гена протромбина ассоциируется с коронарной болезнью сердца и инфарктом миокарда. У молодых женщин с инфарктом миокарда частота мутации G20210A повышалась до 5% против 1,6% в здоровой популяции [63]. Частота развития сосудистых осложнений у лиц с гетерозиготной мутацией G20210A повышалась при наличии других кардиоваскулярных факторов риска. Так отмечено, что сочетание носительства мутации G20210A с таким фактором риска тромбозов, как курение, повышает вероятность развития артериальных тромбозов в 43 раза. Среди некурящих женщин при сочетании мутации G20210A с другими факторами риска окклюзий (ожирение, гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет) частота развития сосудистых осложнений повышается в 34 раза по сравнению с ~6-кратным риском у женщин с кардиоваскулярными факторами риска без мутации. Однако значение мутации в гене протромбина в развитии артериальных тромбозов продолжает оспариваться. Так, A.Gardemann и J.W. Eikelboom не выявили связи между мутацией в гене протромбина и артериальными тромбозами [30, 33]. Не выявлено преобладания частоты мутации G20210A при облитерирующем тромбангите [60].

Частота встречаемости мутации G20210A у пациентов с АФС не превышает таковую в общей популяции и рассматривается как независимый фактор риска тромбообразования [15]. P.Sivera et al. [68] описали большую 28 лет, страдавшую СКВ и вторичным АФС, с гомозиготной мутацией G20210A и семейным тромбофлебическим анамнезом. У пациентки развились тромбозы глубоких вен голени после годичного применения оральных контрацептивов. Были выявлены илеофemorальные тромбозы, распространяющиеся до общей подвздошной вены. Обнаруженная у женщины гомозиготная мутация G20210A послужила основанием к изучению состояния гена протромбина у членов ее семьи. Обследование показало наличие гетерозиготной мутации у обоих родителей больной, мутация присутствовала и у их пятерых детей: двое (в том числе и описанная пациентка) оказались носителями гомозиготной мутации G20210A, а остальные трое - гетерозиготной. Примечательно, что все остальные члены семьи не имели тромбофлебических осложнений. Авторы сделали вывод о небольшом увеличении риска тромбозов при наличии мутации G20210A и считают, что для развития тромбофлебических осложнений необходимы дополнительные факторы риска (у описываемой больной - АФЛ, прием оральных контрацептивов).

Наиболее часто встречающейся мутацией, обнаруживаемой у ~50% людей в общей популяции, является гетерозиготная мутация C677T в гене 5,10-МТГФР. Этот фермент участвует в метилировании тетрагидрофолата, в свою очередь необходимого для метилирования гомоцистеина с образованием метионина. Гомоцистеин (ГЦ) - это серосодержащая аминокислота, потенциально обладающая цитотоксическим действием, которое проявляется при повышении содержания ГЦ в плазме выше определенного уровня (гипергомоцистеинемия-ГГЦ). Нарушение метаболизма ГЦ, сопровождаемое ГГЦ, является дополнительным фактором риска артериальных и венозных тромбозов [58].

Показано, что концентрация ГЦ у пациентов с заболеваниями сосудов в среднем на 31% выше, чем в контрольной группе [73]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 раза выше у лиц с ГГЦ [71]. Уровень ГЦ значимо коррелирует с риском развития инфаркта миокарда, инсульта, а также с показателями смертности [11]. Причины, приводящие к ГГЦ, можно разделить на врожденные и приобретенные. К врожденным относится мутация (как правило-гомозиготная) в гене, кодирующем МТГФР и/или в гене, кодирующем цистатион-β-синтазу (ЦБС). Оба этих фермента участвуют в метаболизме ГЦ, и их неполноценность, связанная с мутацией генов, приводит к ГГЦ. Мутация C677T в гене МТГФР приводит к замене одного аминокислотного остатка в полипептидной цепи фермента, что делает его температурочувствительным, то есть увеличивает

скорость инактивации МТГФР при нормальной температуре тела и, соответственно, приводит к понижению удельной активности фермента. В результате развивается умеренная ГГЦ, более выраженная при гомозиготном варианте мутации C677T. D.Angelo et al. показали, что уровень ГЦ повышается не у всех пациентов с гомозиготной мутацией C677T, а лишь у тех, у кого концентрация фолиевой кислоты в плазме меньше 15,4 нмоль/л [22].

Среди приобретенных причин, приводящих к ГГЦ, выделяют дефицит в организме фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6, участвующих в метаболизме ГЦ; почечную недостаточность, приводящую к нарушению выведения ГЦ, и длительный прием некоторых медикаментов [4].

В настоящее время предполагают ряд механизмов, по которым ГГЦ может приводить к атеротромбозу. Большое внимание уделяется повреждающему влиянию ГГЦ на эндотелий сосудов. Прежде всего этот повреждающий эффект ГЦ обусловлен его окислением. ГЦ в кровотоке очень быстро окисляется до гомоцистина, дисульфидов и тиолактона ГЦ. Процесс окисления ГЦ сопровождается образованием супероксиданиона, гидроксильных радикалов и перекиси водорода. Все эти активные формы кислорода (АФК) не только оказывают непосредственное повреждающее воздействие на эндотелий, но и участвуют в окислении липидов мембран эндотелиальных клеток, приводя к увеличению образования атерогенных оксистеролов и окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), участвующих в образовании пенных клеток и атеросклеротической бляшки [70, 78]. Более того, АФК, образующиеся при окислении ГЦ, взаимодействует и, таким образом, блокирует действие оксида азота, иначе называемого фактором релаксации эндотелия - основного эндогенного вазодилатора и ингибитора агрегации тромбоцитов. Это не только снижает активность оксида азота, но и способствует образованию токсичного пероксинитрита, тем самым усугубляя эндотелиальную дисфункцию, повреждение эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток [78]. ГГЦ стимулирует все вышеперечисленные процессы путем ингибирования активности антиоксидантного фермента клеток - глутатионпероксидазы, необходимого для инактивации липидных и водородных перекисей [34, 78]. Кроме того, ГГЦ повышает риск развития тромбоза за счет активации VII, VIII и V факторов свертывания крови, активации экспрессии тканевого фактора эндотелием, снижения активации протеина С [10, 78].

Таким образом, ГГЦ, приводя к эндотелиальному повреждению и дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосудов, усилению перекисного окисления липидов, в том числе - ЛПНП, а также нарушению баланса между свертывающими и противосвертывающими механизмами, может вносить значительный вклад в атеротромботическое поражение сосудов пациентов с СКВ и АФС.

При наследственных тромбофилиях значительно повышается риск тромбозов во время беременности, наиболее частая локализация которых - илеофemorальные сосуды. Частота встречаемости тромбозов во время гестации ассоциировалась с наличием мутации FV Leiden, при этом отношение шансов (ОШ), являющееся показателем меры риска появления изучаемого результирующего фактора, составляло 16,3 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 4,8 до 54,9. Был отмечен также риск развития тромбозов во время беременности при наличии мутации G20210A в гене протромбина (ОШ 10,2 при 95% ДИ от 4,0 до 25,9) [37]. Одновременное наличие двух описанных мутаций еще более увеличивал риск тромбозов (ОШ 107) [35]. В ретроспективном исследовании было отмечено, что венозные тромбозы возникают в течение беременности и послеродовом периоде более чем у 60% женщин с дефицитом антитромбина III и более чем у 20% беременных с дефицитом протеина С или S [36]. Проспективное исследование родственников беременных с дефицитом антитромбина-III, протеина С и S, включавшее 129 членов семей без тромбозов, по-

казало, что дефицит одного из этих факторов повышал риск венозных тромбозов в течение беременности и послеродовом периоде в восемь раз по сравнению с женщинами, ближайшими родственниками которых не имели данных мутаций [32].

Наследуемые тромбофилии повышают и риск потерь плода. К факторам риска потери плода при исследовании женщин после 28 недель беременности были отнесены дефицит антитромбина III, протеинов С и S, наличие мутации FV Leiden (ОШ = 5,2; 2,3; 3,3; и 2,0 соответственно), значительно повышается риск потери плода при сочетании дефицита антикоагулянтов с мутацией (ОШ=14,3) [57]. Другое исследование показало, что риск поздних потерь плода (после 20 недели гестации) возрастает в три раза у носителей мутаций G20210A в гене протромбина или FV Leiden [51]. В более масштабных исследованиях у 52% женщин с замедлением роста плода, преэклампсией, отслойкой плаценты или замершей беременностью выявлены гетерозиготные мутации FV Leiden или G20210A в гене протромбина или гомозиготная мутация C677T в гене МТГФР по сравнению с 17% в контроле [46]. Эти данные указывают на необходимость обязательного исследования, направленного на выявление наследственных тромбофилий, у беременных с синдромом потери плода или наличием тромбозов не только во время беременности, но и в анамнезе, а также у беременных, у которых ближайшие родственники имели рецидивирующие тромбозы.

По данным R. Rai et al. [59] при оценке исходов беременности у 24 женщин с аФЛ и мутацией FV Leiden, а также у 80 женщин, позитивных по аФЛ, с потерей плода, но без мутаций, было установлено, что число случаев рождения живого плода было достоверно ниже у женщин с FV Leiden по сравнению с теми, кто не имел такой мутации: у 12/24 (50%) против 57/80 (70%) ( $p=0,03$ ). Авторы подчеркнули, что женщины с рецидивирующими симптомами потери плода и аФЛ должны исследоваться на наличие мутации FV Leiden как дополнительного фактора риска тромбоза.

Одновременное наличие у больных нескольких мутаций повышает риск тромбообразования. В четырех исследованиях, которые включали 667 членов семей больных с дефицитом протеинов С, S или антитромбина III, было отмечено, что венозные тромбозы наблюдались у 13-25% пациентов, несущих только мутацию FV Leiden, у 19-57% лиц с каким-либо дефицитом протеинов С, S или антитромбина III и у 73-92% при сочетании дефицита природных антикоагулянтов с мутацией FV Leiden [45, 75]. Сходные результаты, указывающие на более высокую частоту возникновения тромбозов при одновременном наличии мутаций FV Leiden и G20210A в гене протромбина, были получены и другими исследователями [26, 72].

Имеются и другие описания случаев развития тромбозов у молодых лиц с множественными мутациями. E.A. Higginbotham et al. [43] описали 15-летнюю девушку с достоверной СКВ и АФС, у которой венозные тромбозы развились после короткого курса приема оральных контрацептивов. Исследование трех вышеупомянутых точковых мутаций показало, что больная является носителем гетерозиготной мутации FV Leiden и гомозиготной мутации C677T в гене МТГФР. Описан пациент с тромбозом портальной и мезентериальных вен, у которого были выявлены гетерозиготные мутации G20210A в гене протромбина и C677T в гене МТГФР в сочетании с умеренной ГЦ [67]. Однако вопросы об истинной значимости многих мутаций при тромбозах, в том числе и при АФС, остаются открытыми. Так, V.J. Martlew et al. [52] описали 31-летнюю женщину с сочетанием гетерозиготных мутаций G20210A в гене протромбина и C677T в гене МТГФР (уровень ГЦ был в пределах нормы), у которой не было эпизодов тромбозов. Авторы подчеркивают, что пациентке успешно была проведена тонзиллэктомия, и в анамнезе она имела три беременности, две из которых благополучно завершились родами в срок путем Кесарева сечения. Таким образом, даже сочета-

ние экзогенных факторов риска тромбозов, к которым может быть отнесена тонзиллэктомия, с несколькими мутационными изменениями не является абсолютным предиктором тромбообразования. Следует учесть, что в приведенном случае у пациентки имелась гетерозиготная мутация C677T в гене МТГФР, которая, как считают, не имеет клинической значимости.

В исследовании С.И. Капустина и соавт. [5] среди 45 больных, перенесших ТЭЛА, частота трех точковых мутаций была следующей: у 11,1% пациентов выявлена мутация G20210A в гене протромбина, у 8,9% - мутация FV Leiden, у 13,3% - гомозиготная мутация C677T в гене МТГФР, один из 45 пациентов имел сочетание мутаций FV Leiden и G20210A. В другой работе, которая включала 44 беременных женщины с развившимися венозными тромбозами, мутации были зарегистрированы у 32 пациенток. Авторы отметили наличие двойных мутаций у четырех из 32 женщин с мутациями: у двух - FV Leiden и C677T в гене МТГФР, у оставшихся двух - мутации G20210A в гене протромбина и C677T [7]. З.С. Баркаган с соавт. [2] отметили сочетание мутации FV Leiden с ГЦ у 13 пациентов с тромбозами. Суммируя особенности возникновения и течения тромбозов у пациентов с наличием двойных точковых мутаций, можно отметить возникновение окклюзий в более раннем возрасте и частое рецидивирование тромботических осложнений.

Вопрос о частоте встречаемости мутаций в генах свертывания крови и их роли у аФЛ-позитивных больных остается открытым. Существуют немногочисленные работы, посвященные мутационным изменениям генов при АФС [54, 55]. Некоторые исследователи считают, что наличие мутаций в генах свертывания крови является основополагающим фактором в развитии тромбозов.

Авторы одной из работ, проведя многофакторный анализ, не подтвердили, что наличие аФЛ является предиктором тромбообразования, но пришли к заключению, что мутации FV Leiden и G20210A способствуют образованию венозных тромбозов [40]. B.Montarullí et al. [53] отметили, что частота встречаемости мутации FV Leiden в группе больных с аФЛ без тромбозов заметно не отличалась от общепопуляционной, в то время как при венозных тромбозах она достоверно повышалась до 19% ( $p<0,05$ ). R.Besnier et al. [17] оценивали распространенность мутации FV Leiden у пациентов с синдромом Снеддона у аФЛ-позитивных и аФЛ-негативных пациентов. Получены данные о высокой распространенности гетерозиготной мутации FV Leiden в группе больных, негативных по аФЛ. Авторы сделали вывод, что тромбозы при синдроме Снеддона имеют многофакторный механизм.

Среди работ, в которых изучали распространенность тромбофилий при АФС, следует отметить исследование G. Papaioannou et al. [54]. Авторы выявили преобладание при АФС мутации FV Leiden (24,6% по сравнению с 3% в контроле), G20210A в гене протромбина (14,7% против 2% в контроле), а также дефицита антитромбина III (1,6% против 0,1% в контроле). Дефицит протеина С выявлен у 4,9% пациентов, дефицит протеина S у 1,6% - против с 0,1% в контроле ( $p<0,05$ ). Однако значимых различий в распространенности гомозиготной и гетерозиготной мутаций C677T в гене МТГФР у пациентов и в общей популяции не было получено (39,3% у больных и 40% в контроле). Двойные мутации в генах отмечались у 8 больных с АФС: у 5 пациентов - мутация FV Leiden и C677T в гене МТГФР, у 3 пациентов - сочетание мутации G20210A в гене протромбина и C677T в гене МТГФР. Все эти факты указывают на то, что мутации FV Leiden и G20210A, так же как и дефекты протеинов С, S, антитромбина-III, являются важными факторами риска тромбозов у пациентов с АФС. F. Pieroni et al. [55] отметили значимость мутации в гене протромбина при АФС для венозных тромбозов: мутация G20210A в гене протромбина встречалась в 6-7 раз чаще у пациентов с венозными тромбозами и АФС, чем в контрольной группе. Это подтверждает тот факт, что данная мутация ассоцииру-

ется со значительным повышением риска венозных тромбозов при АФС.

Значение мутации МТГФР у женщин с аКЛ исследовали E. Couto et al. [20]. Исследование, целью которого было оценить значимость различных факторов в возникновении спонтанных выкидышей, включало 88 женщин с рецидивирующими спонтанными выкидышами и 88 здоровых женщин, разделенных на группы по возрасту и национальности, у которых определялись аКЛ, волчаночный антикоагулянт, уровни протеинов С и S, антитромбина III и мутации FV Leiden, 20210A в гене протромбина, C677T в гене МТГФР. Наибольший риск спонтанных выкидышей был связан с наличием в крови аКЛ: 11 из 88 женщин со спонтанными выкидышами были аКЛ-положительными против I из 88 здоровых женщин (ОШ=12,4 при 95% ДИ от 5 до 98,5). Гетерозиготная мутация C677T обнаружена у 59 женщин со спонтанными абортными против 35 здоровых женщин (ОШ=3,1 при 95% ДИ от 1,7 до 5,7). В то же время большую значимость имело сочетание аКЛ-положительности с гетерозиготной мутацией C677T, которое было обнаружено у 8 женщин со спонтанными выкидышами и ни у одной из

здоровых женщин (p<0,01). Это позволило авторам сделать заключение, что ассоциация аКЛ с мутацией C677T в гене МТГФР может быть фактором риска тромбоза и рецидивирующих спонтанных выкидышей.

A. Bengtsson et al. [14] в противоположность другим результатам, обследуя аФЛ - положительных больных с СКВ, не обнаружили связи тромбозов ни с АФС, ни с наличием FV Leiden и тромбозами.

Таким образом, остаются открытыми вопросы: отличается ли АФС, относящийся к группе приобретенных тромбофилий, от других тромбофилий, и как часто эти мутации ассоциируются с наличием аФЛ. Изучение частоты мутаций в генах свертывания крови у больных с АФС позволит не только выявлять факторы риска тромбозов, но и вносить коррекцию в проводимую терапию. Это особенно важно при планировании беременности у больных АФС, так как наличие двух факторов риска тромбозов (аФЛ и мутации) является показанием к антикоагулянтной терапии, а при гомозиготной мутации C677T в гене МТГФР необходим контроль за содержанием ГЦ, фолиевой кислоты и витаминов группы В.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Баркаган З.С. Очерки антиромботической фармакопрофилактики и терапии. М., "Ньюдиамед", 2000, 14-15, 129.
2. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Мамаев А.Н., Костюченко Г.И. О сочетании резистентности фактора Va к активированному протеину С и гипергомоцистеинемии. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов, М., 2002, приложение 1, 29-30.
3. Бокарев М.И., Воробьев Г.С., Козлова Т.В. Гомоцистеин как причина рецидивирующего тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2001, 2, 43-44.
4. Ефимов В.С., Цекалоф А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. Лаборатор. мед., 1999, 2, 44-48.
5. Капустин С.И., Кобылянская В.А., Паншина А.М. и др. Частота мутаций FV Leiden, протромбин G20210A и МТГФР C677T при тромбозах легочной артерии. Тромбоз, гемостаз и реология, 2001, 1(5), 94-95.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у беременных с потерями плода в анамнезе. Акуш. и гин., 1999, 2, 62-27.
7. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю. и др. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолилредуктазы среди беременных московской популяции (C677T) и их связь с патогенезом. Тромбоз, гемостаз и реология, 2001, 5(5), 47-53.
8. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. Биохимия, 2002, 67, 40-55.
9. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачев Е.А. и др. Мутации Leiden, G20210A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Тер. архив, 2000, 5, 34-38.
10. Alpert M.A. Homocyst(e)ine, atherosclerosis and thrombosis. South. Med. J., 1999, 92 (9), 858-865.
11. Arnesen E., Refsum H., Bonaa K.H. et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int. J. Epidemiol., 1995, 24, 704-709.
12. Autsumi T., Bertolosi M.L., Koike T. Genetic of antiphospholipid syndrome. Rheumatic Dis. Clinic., 2001, 27, 565-572.
13. Beck E.A., Charache P., Jackson D.P. A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen ("fibrinogen Baltimore"). Nature, 1965, 208, 143-145.
14. Benegtsson A., Zoller B., de Frutos P.G. et al. Factor V: Q mutation and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Lupus, 1996, 5, 598-601.
15. Bentallocini M.L., Autsumi T., Hunt O. et al. Prothrombin mutation is not associated with thrombosis in patient with anticardiolipin syndrome. Br.J.Derm., 1998, 120, 469-470.
16. Bernardi F., Faioni E.M., Castoldi E. et al. Factor V Genetic Component Differing From Factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. Blood, 1997, 90, 15, 1552-1557.
17. Besnier R., Frances C., Ankri A. et al. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. Lupus, 2003, 12, 406-408.
18. Castaman G., Ruggeri M., Tosseto A., Rodeghiero F. Heterogeneity of activated protein C resistance phenotype in subjects with compound heterozygosity for HR2 haplotype and FV Leiden mutation (R506Q) in factor V gene. Thromb. Haemost., 2000, 84, 357-358.
19. Comp P.C., Esmon C.T. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N.Engl.J.Med., 1984, 311, 1525-1528.
20. Couto E., Barini R., Sarno M., Annichino-Bizacchi J.M. Association of anticardiolipin antibody and C6771 MTFR mutation in recurrent spontaneous abosting women: a new path in thrombophilia ? Lupus, 2002, 11, 616.
21. Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J. 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, 1004-1008.
22. D'Angelo, Coppola A., Madonna P. et al. The role of vitamin B12 in fasting hiperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylentetrahydrofolate reductase gene. Thromb. Haemost., 2000, 83, 563-570.
23. Dargaud Y., Trzeciak M.C., Vinciguerra C., Negrier C. A false negative activated protein C (APC) resistance result: a case report. Suppl. to the J. Thromb. Haemost., 2001, July, 1488.
24. De Groot P.G., Derksen R.H.W.M. The influence of antiphospholipid antibodies on the protein C pathway. In Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. Ed. Khamashta M.A. Springer, 2000, 307-316.
25. De Stefano V., Finazzi G., Manucci P.M. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. J.Am.Soc. Hematolog., 1996, 87, 3531- 3543.
26. De Stefano V., Martinelli I., Mannucci P.M. et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carries of both factor V Leiden and the G20210A pro-

- thrombin mutation. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 341, 801-806.
27. Doggen C.J.M., Cats V.M., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation*, 1998, 97, 1037-1041.
  28. Douketis J.D., Kearon C., Bates S. et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*, 1998, 279, 458-462.
  29. Egenberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Tromb. Diath. Haemorrh.*, 1965, 13, 516-530.
  30. Eikelboom J.W., Baker R.I., Parsons R. et al. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb. Haemost.*, 1998, 80, 878-880.
  31. Faioni E.M., Franchi F., Buccaiarelli P. et al. Coinheritance of the HR2 haplotype in the factor V gene confers an increased risk of venous thrombosis to carriers of factor V R506Q (factor V Leiden). *Blood*, 1999, 94, 3062-3066.
  32. Friederich P.W., Sanson B.J., Simioni P. et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann.Intern. Med.*, 1996, 125, 955-960.
  33. Gardemann A., Arsic T., Katz N. et al. The factor G20210A and factor V G1691A gene transitions and coronary hard disease. *Thromb. Haemost.*, 1999, 81, 208-213.
  34. Garg U.D., Hassid A. Nitric oxide-generation vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J.Clin. Invest.*, 1989, 93, 1774-1777.
  35. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and puerperium. *N.Engl.J.Med.*, 2000, 342, 374-380.
  36. Girling J., de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.*, 1998, 10, 135-144.
  37. Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylentetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1998, 179, 1324-1328.
  38. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S. et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1370-1373.
  39. Gurgey A., Kudayarov D.K., Tuncer M. et al. The factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Kirghiz population. *Tromb.Haemost.*, 2000, 84, 356.
  40. Hansen K.E., Kong D.F., Moore K.D., Ortel T.L. Risk factors associated with thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *J.Rheumatol.*, 2001, 28, 2018-2024.
  41. Hanson S.R., Harker L.A., Kelly A.B. et al. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J.Clin. Invest.*, 1993, 92, 2003-2012.
  42. Heeb M.J., Kojima Y., Greengard J.S. et al. Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. *Blood*, 1995, 85, 3405-3411.
  43. Higginbotham E.A., Zimmerman S.A., Howard T.A. et al. Effects of inherited thrombophilic mutations in an adolescent with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 370-372.
  44. Irvine C.D., Foley P.W., Standen G.R. et al. Should patient with atherosclerosis or peripheral vascular disease be stratified for factor V Leiden? *Blood*, 1997, 90, 2114.
  45. Koeleman B.P.C., Reitsma P.H., Allart C.F., Bertina R.M. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood*, 1994, 80, 1031-1035.
  46. Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 340, 9-13.
  47. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, 2000, 95, 1517-1532.
  48. Lensen R.H.M., Bertina R.M., de Ronde H. et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden. *Thromb.Haemost.*, 2000, 83, 817-821.
  49. Lindmarker P., Schulman S., Sten-Linder M. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in prothrombin gene. *Thromb. Haemost.*, 1999, 81, 684-689.
  50. Martinelli I., Sacchi E., Landi G., et al. High risk of cerebral-ven thrombosis in carriers of prothrombin-gene mutation and users of oral contraceptives. *N.Engl.J.Med.*, 1998, 338, 1793-1797.
  51. Martinelli I., Taioli E., Cetin I. et al. Mutation in coagulation factors in women with explained late fetal loss. *N.Engl.J.Med.*, 2000, 343, 1015-1018.
  52. Martlew V.J., Perez-Casal M., Alfirevic Z., Toh C.H. What clinical significance has the presence of the homozygous G20210A prothrombin gene mutation in a healthy woman? *Thromb.Haemost.*, 2000, 84, 355-356.
  53. Montaruli B., Borchellini A., Tamponi G. et al. Factor V Arg - Gln mutation in patient with antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 1996, 5, 303-306.
  54. Papaioannou G., Speletas M., Vasilikioti S. et al. Prevalence of congenital thrombophilia defects in patients with APS. *Lupus*, 2002, 11(9), 608.
  55. Pieroni F., Freitas M.V.C., Zago A.G. et al. Factor Leiden, FII G20210A and MTHFR C677T and the risk of venous thromboembolism, arterial thrombosis and recurrent miscarriage in APS. *Lupus*, 2002, 11(9), 605.
  56. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996, 88, 3698-3703.
  57. Preston P.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 1996, 348, 913-916.
  58. Puddu P. Homocysteine and risk for atherothrombotic events. *Cardiologia*, 1999, 44, 627-631.
  59. Rai R., Backos M., Regan L. Antiphospholipid antibodies, factor V Leiden and recurrent miscarriage - a prospective pregnancy study. *J. Autoimmunity. Special Issue: papers and abstracts from the 9th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies*. 2000, 15, 37.
  60. Renner W., Koppel H., Brodmann M. et al. Factor II G20210A and factor V G1691F gene mutations and peripheral arterial occlusive disease. *Tromb. Haemost.*, 2000, 83, 20-22.
  61. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K. et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl Med.*, 1995, 332, 912.
  62. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, 1999, 353, 1167-1173.
  63. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*, 1997, 90, 1747-1750.
  64. Salem H.H. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: assessment of the potential risk for thrombosis. *Lupus*, 1996, 5, 163-166.
  65. Schutt M., Kluter H., Hagedorn-Greife M. et al. Familial coexistence of primary antiphospholipid syndrome and factor V Leiden. *Lupus*, 1998, 7, 176-182.
  66. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N. Engl.Med.*, 2001, 334, 1222-1232.
  67. Silingardi M. Mesenteric-portal vein thrombosis in a patient with hyperhomocysteinemia and heterozygous for

- G20210A prothrombin allele. *Thromb. Haemost.*, 2000, 84, 358-359.
68. Sivera P., Bosio S., Bertero M.T. et al. G20210A homozygosity in antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Haematology*, 2000, 85(1), 109-110.
  69. Smirnov M.D., Safa O., Esmon N.L. et al. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood*, 1999, 94, 3839-3846.
  70. Starkebaum G., Harlan J.M. Endothelial cell injury due to copper-catalysed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J.Clin.Invest.*, 1986, 77, 1370-1376.
  71. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W. et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US Physicians. *JAMA*, 1992, 268, 877-881.
  72. Tsakadze N.L., Heit J.A., Daniels T. M. et al. Autoimmune thrombophilia: prevalence of autoantibodies to factor II and V and proteins C or S, and their association with thrombophilia. *J. Autoimmunity. Special Issue: papers and abstracts from the 9th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies*, 2000, 15, PD27.
  73. Ueland P.M., Refsum H., Brattstrom L. et al. Plasma homocysteine and cardiovascular disease, in Francis RBJ (ed): *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Hemostasis, and endothelial function*. New York, NY, Dekker, 1992, 181
  74. Vaarala O., Puurunen M., Manttari M et al. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men. *Thromb.Haemost.*, 1996, 75, 456-459.
  75. van Boven H.H., Vandenbroucke J.P., Briet E. et al. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood*, 1999, 94, 2590-2594.
  76. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E., et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994, 344,1453-1457.
  77. Vandenbroucke J.P., van der Meer F.J.M., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ*, 1996, 313, 1127-1130.
  78. Welch G.N, Upchurch G. Jr, Loscalzo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 1997, 811, 48-58.
  79. A., Griffin J.H., Xu X. et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood*, 1997, 89, 397-402.

Поступила 15.01.03