**УДК 616.151.5:575]-071**

**Е. А. Кунец, В. А. Мороз**

*Научный руководитель: доцент кафедры, к. м. н. С. А. Ходулева*

*Учреждение образования*
*«Гомельский государственный медицинский университет»*
*г. Гомель, Республика Беларусь*

# СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ ЛЕЙДЕНА

***Введение***

Под термином «тромбофилия» понимают тенденцию к развитию тромбозов на основе гиперкоагуляционного состояния вследствие унаследованных или приобретенных нарушений свертывающей системы крови или фибринолиза [1]. Фактор свертывания V является одним из основных белков свертывающей системы крови и обладает как прокоагулянтными, так и антикоагулянтными свойствами. В своей активированной форме (FVa) он выступает в качестве кофактора активной формы фактора X (FXa) в протромбиновом комплексе, участвуя, таким образом, в превращении протромбина в тромбин. В неактивной форме фактор V выступает в качестве кофактора активированного протеина С [2]. У здоровых людей европеоидной расы распространенность Лейденской мутации составляет от 2 до 10%. Самая высокая частота мутации отмечается на Кипре, в южной Швеции и Германии. При этом гомозиготная мутация FV Leiden встречается с частотой 0,02% [3, 4]. Тромбофилия, обусловленная мутацией фактора V Лейдена, характеризуется венозной тромбоэмболией (ВТЭ), которая чаще всего проявляется у взрослых в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) ног или легочной эмболии. Тромбоз атипичной локализации встречается реже [4]. Факторы, предрасполагающие к ВТЭ при тромбофилии, обусловленной мутацией фактора V Лейдена, включают: семейный анамнез ВТЭ; наличие приобретенной тромбофилии (например, антифосфолипидный синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелопролиферативные заболевания); и ситуативные факторы риска (беременность, злокачественные новообразования, наличие центрального венозного катетера, путешествия, использование комбинированных оральных контрацептивов и других комбинированных контрацептивов, заместительная гормональная терапия, ожирение, травмы ног и пожилой возраст) [5, 6].

***Цель***

Определить спектр клинических проявлений у носителей мутации Лейдена (F5 G1691A).

***Материал и методы исследования***

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ результатов генетического тестирования 1200 пациентов на предмет наличия мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза, а также анализ клинических проявлений Лейденской мутации. В основную группу вошли 71 пациент с подтвержденной мутацией Лейдена (F5 G1691A). Исследуемые пациенты были в возрасте от 1 до 73 лет, средний возраст мужчин – 38 лет, женщин – 34 года. Основаниями для направления пациентов на молекулярно-генетическое исследование служили: привычное невынашивание беременности; бесплодие неясного генеза; спонтанные, преимущественно венозные, тромбозы различной локализации, повторные нарушения мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому типу у лиц в возрасте до 50 лет. Всем пациентам выполнен молекулярно-генетический анализ генов: F2 20210 G>A; F5 1691 G>A (мутация Лейдена). Исследование проводилось на тест-системе «ДНК-технология» (РФ) посредством Real-Time PCR в амплификаторе DTprime 5M1. Проведена оценка и анализ показателей коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген,

международное нормализованное отношение (МНО), активность протромбинового комплекса (по Квику), Д-димер,тромбиновое время, антитромбин III, протеин С, протеин S, фактор VIII свертывания (FVIII), фактор IX свертывания (FIX), волчаночный антикоагулянт, гомоцистеин, анти-Ха,фактор фон Виллебранда.

Статистическая обработка материала выполнена методом частотного анализа, а также непараметрическим методом с расчетом медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1; Q3) с использованием программы Statistica 10.0.

***Результаты исследования и их обсуждение***

Среди 1200 обследованных пациентов Лейденская мутация выявлена у 71 человека, что составило 5,92%. Распределение по полу: женщины – 63,4% (n=45), мужчины – 36,6% (n=26). Средний возраст пациентов составил 35,7 года. Основным клиническим проявлением у носителей Лейденской мутации являлись тромботические события различной локализации, зарегистрированные у 39 пациентов (54,9%). В структуре тромботических осложнений преобладали: тромбоэмболия легочной артерии – 21,1% (n=15) и тромбозы вен нижних конечностей – 26,8% (n=19). Тромбозы атипичной локализации (венозные синусы, яремная и подключичная вены) диагностированы у 5 пациентов (7,0%). Посттромботический синдром зафиксирован у 3 пациентов (4,2%). Патология репродуктивной системы выявлена у 19 женщин, что составило 42,2% от всех женщин в выборке. Поводами для генетического тестирования послужили: неразвивающаяся беременность и привычное невынашивание беременности – у 11 женщин (24,4%), бесплодие – у 5 женщин (11,1%), другие гинекологические заболевания (миома матки, эрозия шейки матки, гиперплазия эндометрия) – у 3 пациенток (6,7%). На момент исследования беременность наблюдалась у 5 женщин (11,1%), причем в трех случаях она наступила благодаря применению вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) на фоне профилактического назначения низкомолекулярных гепаринов.

Онкологические заболевания диагностированы у 3 пациентов (4,2%): зарегистрирован один случай рака почки у пациентки с рецидивирующей ТЭЛА, а также два доброкачественных новообразования (ангиолипома почки, лейомиома матки). Сердечно-сосудистая патология, не связанная непосредственно с тромботическими событиями, выявлена у 7 пациентов (9,9%), включая: атеросклероз (n=2; 2,8%), варикозное расширение вен (n=2; 2,8%), антифосфолипидный синдром (n=2; 2,8%), врожденный порок сердца (n=1; 1,4%). Заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта представлены единичными случаями: цирроз печени, портальная гипертензия, синдром Жильбера (по 1,4%). Аутоиммунные и системные воспалительные заболевания зафиксированы у 3 пациентов (4,2%): болезнь Стилла, бронхиальная астма, антифосфолипидный синдром. Эндокринные нарушения выявлены у 2,8% пациентов. По 16 пациентам информация о клинических проявлениях отсутствовала.

В ходе проведения исследования были проанализированы скрининговые и уточняющие показатели гемостазиограммы. Полученные результаты представлены в таблице 1. При анализе показателей коагулограммы выявлены следующие закономерности. Повышение уровня фибриногена зарегистрировано у 43% пациентов (максимальное отклонение – 55% от верхней границы нормы). Превышение референсных значений Д-димера отмечено в 34,5% случаев (максимальное отклонение – 641 нг/мл, что на 156,4% выше нормы). У 23,8% пациентов выявлено повышение волчаночного антикоагулянта (максимальное отклонение – 65,8%).

Увеличение уровня антитромбина III наблюдалось у 11,8% пациентов (максимальное отклонение – 7,2%). Превышение тромбинового времени зафиксировано у 5,9% пациентов (максимальное отклонение – 4,4%). У одного пациента отмечено повышение АЧТВ на 20,3%, у одного – повышение протеина С на 11,4%. У одного пациента зарегистрировано увеличение МНО до 2,57 (на 98% выше нормы). Показатели активности протромбинового комплекса, протеина S, анти-Ха активности находились в пределах референсных значений. Медианные значения факторов VIII, IX, фактора Виллебранда и гомоцистеина не превыша-

ли верхних границ нормы, однако количество исследований по данным показателям было недостаточным для объективной статистической оценки.

Таблица 1 – Результаты гемостазиограммы

| Показатель | Результат исследования (Me) | Референсные значения* |
|---|---|---|
| АЧТВ (сек.) | 28,8 [24,9;30,5] | 24,0-39,0 |
| Фибриноген (г/л) | 3,85 [3,30;4,85] | 2,00–4,00 |
| МНО | 1,01 [1,0;1,21] | 0,90–1,30 |
| Активность протромбинового комплекса (по Квику) (%) | 0,99 [0,79;1,00] | 0,70–1,20 |
| Д-димер (нг/мл) | 221 [152;292] | 0–250 |
| Тромбиновое время (сек.) | 15,0 [14,1;16,2] | 14,0–18,0 |
| Антитромбин III (%) | 92 [84;105] | 75–125 |
| Протеин С (%) | 114 [101;136] | 60–140 |
| Протеин S (%) | 107 [80;121] | 65–140 |
| F8 (%) | 156 [137;192] | 50–150 |
| F9 (%) | 138 [104;193] | 50–150 |
| Волчаночный антикоагулянт | 1,01 [0,94;1,16] | 0,80–1,20 |
| Гомоцистеин (нг/мл) | 8,8 [5,6;18,4] | М 5,9–16,0 Ж 3,36–13,5 |
| анти-Ха (МЕ/мл) | 0,54 [0,43;0,73] | 0,5–1,0 |
| Фактор Вилебранда (%) | 148 [130;168] | 50–150 |

*Нормы значений гемостазиограммы, применяемые в лаборатории ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека».

***Выводы***

В структуре клинических проявлений у носителей мутации фактора V Лейдена доминировали тромботические события, диагностированные более чем у половины пациентов (54,9%). Наиболее частыми формами тромботических осложнений явились тромбозы глубоких вен нижних конечностей (26,8%) и тромбоэмболия легочной артерии (21,1%). Среди женщин-носительниц мутации Лейдена высока частота репродуктивных нарушений (42,2%), преимущественно представленных привычным невынашиванием беременности и неразвивающейся беременностью.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Связь наследственной тромбофилии с выкидышами и мертворождениями: исследование населения Грузии / К. Картвелишвили [и др.]. // Российский журнал биомеханики. – 2022. – № 4. – С. 110–117.

2. Геморрагические диатезы : учебно-методическое пособие для студентов 5–6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов / З. В. Грекова, Е. Г. Малаева, С. А. Ходулева [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2017. – 76 с.

3. Новикова, И. А. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. – М. : Вышэйшая школа, 2023. – С. 340.

4. Thrombosis risk in single- and double-heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A in FinnGen and the UK Biobank / J. Ryu, J. T. Rämö, S. J. Jurgens [et al.]. // Blood. – 2024. – Vol. 143. P. 2425–2432.

5. Новикова, И. А. Диагностика и лечение нарушений гемостаза : учебно-методическое пособие / И.А. Новикова, С. А. Ходулева. – Гомель : ГомГМУ, 2023. – С. 161.

6. Baranova, K. Alkaline phosphatase activity in neutrophils from patients with severe congenital neutropenia / K. Baranova, M. Stanulla, K. Welte // International Journal of Hematology. – 1999. – Vol. 70. – P. 236–240.