



Мутация фактора свертывания V Лейден: аргументы за общий скрининг

Baum S.J.*

Автор

Seth J. Baum, член американской коллегии кардиологов, член американской коллегии профилактической медицины, член американской ассоциации сердца, член национальной ассоциации липидологов, медицинский директор по профилактической и интегративной кардиологии, отделение женской профилактической кардиологии, Институт Женского здоровья и благополучия имени Christine E. Lynn, окружная больница Бока-Ратон.

Внештатный доцент медицинского факультета Университета Майами.

Резюме

В 1994 г. доктор Bertina RM, et al. обнаружили Лейденскую мутацию фактора свертывания V, наиболее распространенную причину тромбофилии, имеющую место у 5% европейцев. С тех пор сотни тысяч людей пострадали от тромбоза венозного происхождения, и многие из них погибли из-за наличия этой мутации. В настоящее время общий скрининг для выявления этой мутации не проводится. Обзор публикаций по патофизиологии Лейденской мутации, ее распространенности и взаимодействию с различными, часто встречающимися обстоятельствами, такими как прием контрацептивов per os, беременность и хирургические вмешательства, показывает необходимость общего скрининга. В эпоху медицины ориентированной на пациента естественно, что пациенты заслуживают право знать о наличии у них Лейденской мутации для того, чтобы принимать обоснованные решения не только в выборе противозачаточных средств, но и для контроля различных обстоятельств высокого риска. Эта редакционная статья направлена на привлечение внимания к данной проблеме и предложение гипотезы. Следует или не следует проводить популяционные скрининги для выявления этого частого и угрожающего жизни нарушения?

Ключевые слова

Лейденская мутация V фактора системы свертывания, тромбофилии, оральная контрацепция, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, венозная тромбоземболическая болезнь.

Factor Five Leiden: the case for global screening

Baum S.J.

Author:

Seth J. Baum, MD, FACC, FACPM, FAHA, FNLA, Preventive and Integrative Cardiology, Medical Director, Women's Preventive Cardiology, Christine E. Lynn Women's Health and Wellness Institute, Boca Raton Regional Hospital
Voluntary Associate Professor of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami

Abstract

In 1994 Dr. Bertina et al. discovered Factor Five Leiden, the most common cause of the thrombophilias, occurring in 5% of the Caucasian population. Since then, hundreds of thousands of individuals have experienced venous thromboembolic events and many have died as a consequence of this mutation. Currently global screening for this mutation has not been advocated. A review of the Factor Five Leiden pathophysiology, prevalence, and impact on a variety of common conditions such as oral contraception, pregnancy, and surgery helps establish the case for global screening. In this era of patient-centric medicine, the contention is that patients deserve the right to know their Factor Five Leiden status in order to make informed decisions about not only birth control choices, but also management during high-risk circumstances. This editorial is meant to be thought provoking and hypothesis generating. Should we or should we not screen the public for this common and life-threatening disorder?

Keywords

Factor Five Leiden, thrombophilias, oral contraception, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, venous thromboembolic disease

«Даже одна не предотвращенная смерть от заболевания сердца и инсульта – это слишком много», заявил Tom Frieden, магистр здравоохранения, директор *Центра по контролю и профилактике заболеваний*, указывая на необходимость предотвратить ~ 200 тыс. случаев смерти среди людей в возрасте < 75 лет [1]. Никто не осмелится оспаривать заявления директора; это было бы слишком бессердечно. Снижение смертности и заболеваемости является основным направлением деятельности врачей. Через призму вышесказанного целесообразно представить теоретические и практические аспекты проблемы Лейденской мутации и предложить простую стратегию, позволяющую спасти многие тысячи жизней.

Гемостаз важен в бесчисленных аспектах человеческой биологии и физиологии, но, возможно, его нарушение наиболее заметно при тромбофилии, ведущей к избыточному и нарушенному свертыванию крови. Хотя в этиологии тромбофилии играют роль несколько генетических мутаций, наиболее распространенной является Лейденская мутация, описанная профессором Bertina RM, et al. в 1994 г [2]. Фактор пять (V) является одним из витамин К-зависимых факторов свертывания, синтезируемых в печени. В условиях повреждения стен-

ки сосуда, тромбин активирует фактор V на поверхности эндотелиальных клеток так, что он может участвовать в формировании надежного и обычно защитного тромба [3]. Активированный фактор V связывает отрицательно заряженные фосфолипиды на поверхности тромбоцитов, а затем работает как рецептор для активированных факторов девять (IX) и десять (X) [4]. В гемостазе всегда присутствуют механизмы регулирования размаха биологических процессов; в данном случае необходим выключатель, чтобы растущий тромб не вышел из-под контроля. Протеин С является таким выключателем. Также витамин К-зависимый белок плазмы, протеин С при активации разрушает фактор V, снижает его эффективность и ограничивает рост формирующегося тромба. Ряд состояний могут приводить к снижению активности активированного протеина С (АПС). Аутоантитела против протеина С, анти-фосфолипидные антитела и функциональная недостаточность белка S – одни из причин [4]. Эти нарушения встречаются редко, и вызывают немало случаев венозного тромбоза. Тем не менее, известно, что резистентность к АПС присутствует у 40% пациентов с венозным тромбозом, но только у 7% населения в целом [3]. В 1994 г профессор Bertina RM описал основную причину резистент-

ности к АПС, мутацию в факторе V. Обнаруженная в городе Лейден мутация была названа Лейденской мутацией (Фактор V Лейден). В настоящее время известны характеристики этой мутации; R506Q, замена глутамина на аргинин в положении 506, и исследование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) может легко и точно определить ее [5, 6]. Также известна ее распространенность. Мутация в гетерозиготной форме имеется у 5% европейцев, в то же время гомозиготный вариант встречается с частотой 1/1600 [7]. Очевидно, что распространенность Лейденской мутации чрезвычайно высока, но это не обязательно связано с заболеваемостью и смертностью. Чтобы понять последствия этой мутации нужно больше данных. Прежде чем обратиться к этому вопросу, следует осветить проблему изнутри, описав образ реального пациента – меня.

В 2007 г в возрасте 47 лет, я, специалист по профилактической кардиологии, но ранее интервенционный кардиолог, стал жертвой своих генов. После особенно тяжелых выходных с посадкой деревьев на солнцепеке я вернулся домой, и сказал своей жене (она тоже врач), что меня беспокоит сильная боль в левой части грудной клетки. Мои ребра были болезненными при пальпации, поэтому я предположил, что я либо сломал их, либо потянул межреберные мышцы. В ту ночь я спал очень мало из-за сильной боли. На следующее утро я пошел в спортзал, чтобы выполнить мою ежедневную тренировку, час на эллиптическом тренажере и 30 мин тренировки с отягощением. Чувствуя недомогание, я просто шел по беговой дорожке. Я обсудил дифференциальный диагноз с моим напарником по тренировке, интервенционным кардиологом – выпускником Гарварда. Скелетно-мышечная боль была главной жалобой; боль была слишком сильной, локализованной и усиливающейся при пальпации; мы и не думали, что я перенес эмболию легочной артерии. На самом деле, мы даже пришли к выводу, что нет никакой причины подозревать у меня тромбоз, поскольку у меня не было никаких предрасполагающих факторов. Я, как обычно, пошел на работу, промучился в течение дня, и вернулся домой для очередной неудачной попытки уснуть. В 4 ч утра, не в силах продолжать ворочаться в постели, я пошел к себе в кабинет и занялся бумажной работой. Однако резкая слабость и одышка заставили меня заподозрить, что это на самом деле может быть тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В 7 ч утра я связался с моим коллегой рентгенологом, чтобы в обеденный перерыв

провести компьютерную томографию (КТ) – ангиографию грудной клетки. Он мудро посоветовал мне отменить прием пациентов, чтобы я мог быстро прибыть к нему на исследование. Сканирование я перенес легко, а вот результаты... Мой коллега и друг положил руку мне на плечо, и сказал: «Это чудо, что ты жив». Смущенный, я недоверчиво ответил: «Да ладно. Просто скажи мне, что у меня что-то не так, и что я уже не ребенок». Мой страх провалиться в профессиональном плане определенно затмил мой разум. Сканирование было выполнено правильно. У меня были большие эмболы с обеих сторон в центральных и периферических легочных артериях. Также развился инфаркт нижней доли левого легкого (Рисунки 1–5). Во время ультразвукового исследования вен нижних конечностей (на котором обнаружили массивный тромбоз глубоких вен (ТГВ) справа) у меня произошла повторная эмболия, что привело к падению артериального давления и насыщения крови кислородом, поэтому я был отправлен в операционную для установки кавафилтра в нижнюю полую вену (НПВ) и провел 9 дней в отделении интенсивной терапии. Я пережил это, но и теперь ощущаю последствия задержки с диагностикой и лечением. Если бы я заподозрил ТЭЛА раньше, я бы, конечно, получил терапию раньше и избежал такой массивной тромбоэмболии.

Триада Вирхова – гиперкоагуляция, застой крови в венах и повреждение вен – три элемента, которые предрасполагают к образованию тромбов. Тогда я думал, что у меня нет ни одного из трех. Мое обследование, однако, показало гетерозиготность по Лейденской мутации фактора V. Иными словами, у меня была гиперкоагуляция, что в сочетании со значительным снижением объема циркулирующей крови из-за посадки деревьев на жарком солнце Флориды поставило меня в группу риска по венозным тромбоэмболическим состояниям (ВЭС). Опять же, если бы я знал мое генетическое состояние, мне бы удалось избежать большей части проблем. Я пережил ТЭЛА, но каждый год многие тысячи людей оказываются не так удачливы. На самом деле, большинство ТЭЛА обнаруживаются посмертно, а это не самый удачный метод постановки диагноза с точки зрения врачей [7]. Ретроспективные исследования показали, что, хотя данные большинства пациентов указывают на их предстоящую судьбу, ТЭЛА остается недиагностированной до момента смерти. Фатальные ТЭЛА встречаются гораздо чаще, чем большинство себе представляет; по некоторым оценкам, ТЭЛА явля-



Рис. 1. КТ, сагиттальная проекция: крупный тромб в проксимальной части левой легочной артерии (стрелка).



Рис. 2. КТ, сагиттальная проекция: тромб в правой нижнедолевой легочной артерии (стрелка).



Рис. 3. КТ, аксиальная проекция: двусторонние тромбы в нижнедолевых легочных артериях (стрелки).



Рис. 4. КТ, аксиальная проекция: тромб в ветви левой нижнедолевой легочной артерии (стрелка).



Рис. 5. КТ, аксиальная проекция: тромб в проксимальной части правой легочной артерии (стрелка).

ется третьей по частоте причиной смерти в США, на нее приходится 650 тыс. смертей в год [8]. Венозная тромбоэмболия с или без смертельного исхода также наблюдаются гораздо чаще, чем считают большинство врачей. Она происходит у 1 на 1 тыс. человек в год, и ее доля значительно увеличивается с возрастом [4]. Таким образом, ВТС представляет значительную угрозу, и это подчеркивает важность профилактических стратегий, если они возможны. Вернемся непосредственно к Лейденской мутации фактора свертывания V, чтобы понять ее роль в патогенезе ВТС и ТЭЛА.

Rosendaal FR, et al. последовательно исследовали 471 пациента в возрасте < 70 лет с впервые выявленным ТГВ, и сравнили их с 474 здоровыми лицами [9]. Они обнаружили семикратное увеличение относительного риска гетерозиготности по Лейденской мутации и восьмидесятикратное увеличение относительного риска у пациентов, по сравнению со здоровыми добровольцами. Поскольку риск венозного тромбоза увеличивается с возрастом, абсолютный риск наиболее высок у пожилых людей. Авторы оценили риск развития венозного тромбоза у гомозигот в возрасте > 50 лет в 2% в год. Это указывает на практически полную неизбежность тромбоза при жизни каждого пациента с гомозиготной мутацией. Хотя гетерозиготные пациенты имеют более низкий риск тромбоза в течение жизни, они также подвергаются гораздо большему риску, чем здоровая популяция.

Simioni P, et al. также исследовали пациентов с первым эпизодом венозного тромбоза, чтобы определить, как мутации протромбина и фактора V влияют на развитие тромбозов в будущем [10]. Не удивительно, что они обнаружили значительно увеличенный риск повторных событий среди носителей той и другой мутации. Относительный риск составил 2,4, что указывает на 55% десятилетний риск тромбоэмболии в будущем.

Вспоминая триаду Вирхова, понимаем, что некоторые события увеличивают риск ВТС: хирургические вмешательства, иммобилизация, беременность и прием контрацептивов *per os* являются наиболее частыми причинами. Основная из мутаций, увеличивающих частоту тромбозов – Лейденская мутация, которая в настоящее время наиболее распространена, добавляет второй компонент триады Вирхова, что значительно повышает риск развития ВТС. Таким образом, изучая конкретные и общие обстоятельства, которые предрасполагают к венозному тромбозу, можно выяснить, какое влияние Лейденская мутация оказы-

вает на частоту ТГВ и ТЭЛА. Понимание масштабов влияния Лейденской мутации позволит выработать соответствующие подходы к снижению частоты неблагоприятных событий. Поскольку беременность и контрацептивы *per os* наиболее изучены, они далее будут обсуждаться подробно.

Беременность приводит к повышенной свертываемости крови [11]. На самом деле, беременные женщины в пять раз чаще переносят ВТС чем небеременные женщины того же возраста [12]. Очевидные физические изменения, такие как увеличение матки, вызывают венозную застой в нижних конечностях и сдавливанию венозных сосудов. Есть и другие изменения, которые также оказывают большое влияние. Усиливается коагуляция за счет повышения концентрации факторов II, VII и X [13]. Уровень фибрина повышается [14]. Концентрация протеина С уменьшается, и фибринолитическая система подавляется. Все эти изменения совместно усиливают свертывание крови в венах. Добавьте к этому дополнительный фактор развития тромбофилии, Лейденскую мутацию фактора V, и риск связанного с беременностью ВТС увеличивается дополнительно в 3–7 раз [11]. В дополнение к риску развития ВТС у матери имеется значительный риск для будущего ребенка. Задержка роста плода, мертворождение и отслойка плаценты встречаются чаще у женщин, несущих, по крайней мере, один аллель Лейденской мутации фактора V [15]. В исследовании Kupferminc MY > 50% женщин с вышеупомянутыми осложнениями беременности имели генетическую мутацию, ведущую к предрасположенности к тромбозам, ~ 50% из них несли Лейденскую мутацию. Связанные с беременностью осложнения, как правило, повторяются, поэтому было высказано предложение, что женщины с такими осложнениями должны пройти исследование на тромбофилию. Возможно, имело бы больше смысла исследовать женщин до первого осложнения.

Контрацептивы *per os* являются еще одним источником опасности для женщин с тромбофилией. Риск ВТС у здоровых женщин, использующих такие контрацептивы, увеличивается в 4 раза [7]. Лейденская мутация увеличивает риск ВТС у женщин семикратно. Сочетание контрацептивов *per os* и Лейденской мутации приводит к неблагоприятной синергии, увеличивая риск в 36 раз. Важно отметить, что такие женщины находятся в расцвете их жизни, работы, воспитания детей и построения будущего. Их гибель вследствие ВТС может иметь драматические последствия, влияющие на жизни

многих других людей. Даже в 1995 г, всего через год после открытия Лейденской мутации, Bridey F, et al. в их издании «Тромбозы и гемостаз» призвали к проведению общего скрининга [16]. На основе этого, а также на вышеупомянутых фактах, возникает логичный вопрос: «Должны ли мы провести такой скрининг на Лейденскую мутацию?»

Вот аргументы против скрининга: число людей, которым необходимо лечение, окажется слишком высоким. Даже если мы определим группы риска, как это изменит тактику их ведения? Женщины с Лейденской мутацией не смогут использовать контрацептивы *per os* – «самый легкий» способ контроля рождаемости. Слишком дорого проводить полное генетическое обследование всего населения. Знание о плохом результате скрининга может неблагоприятно повлиять на перспективы медицинского страхования.

В ответ на каждый из этих аргументов можно привести высказывание доктора Freiden: «Даже одна непредотвращенная смерть от заболевания сердца и инсульта это слишком много». В медицине привыкли спасать жизни, и оптимальный способ делать это, бесспорно, профилактика. В начавшуюся эпоху ориентированной на пациента медицины нет ничего более неприкосновенного, чем откровенность между врачом и пациентом. Нечестно со стороны практикующих врачей знать риск, следующий из незнания о наличии Лейденской мутации и скрывать такую информацию от пациентов. Не должна ли каждая женщина, выбирая метод контроля рождаемости, быть в курсе повышения риска ВТС при использовании контрацептива *per os*, а также значительного его усугубления при наличии Лейденской мутации? Рискну показаться сентиментальным: как бы любой из нас почувствовал себя, если бы их жены, дочери или внучки погибли от ТЭЛА из-за использования таких противозачаточных средств, чего можно было бы избежать, если бы своевременно была обнаружена Лейденская мутация? Единственным действительным аргументом против общего скрининга является экономический. Сам анализ не несет в себе никакого риска, только пользу. Деньги не должны быть решающим моментом в принятии медицинского решения. Если быть откровенным, не могу представить себе убедительный и обоснованный довод, препятствующий общему скринингу на Лейденскую мутацию. В конце концов, знание – сила.

Литература

1. Freiden T. MD, MPH's Blog [Internet]. 2013 Sep 4. Available from: <http://blogs.cdc.gov/cdcdirector>
2. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–7. DOI:10.1038/369064a0.
3. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein c as a basis for venous thrombosis. *NEJM*. 1994;330:517–22.
4. Dahlback, B J. Physiologic Anticoagulation. *J Clin Invest*. 1994;94 (3):923–7.
5. Consensus Statement on factor five Leiden testing. 2007 May Available from: <http://www.acmg.net/resources/policies/pol-009.asp>
6. Kujovich JL. Factor five Leiden thrombophilia. *Gene Tests* [Internet]. 2007 Feb 12. Available from: <http://www.geneclinics.org/profiles/factor-five-leiden/details.html> Accessed December 9
7. Vandenbroucke JP, et al. Factor Five Leiden: should we screen oral contraceptive users and women? *BMJ*. 1996;313:1127–30.
8. Feied CF, Handler JA. Pulmonary Embolism. *Emedicine/ WebMD*. 2008. Available from: <http://emedicine.com/emerg/topic490.ht> Accessed December 4 2008
9. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for Factor Five Leiden (activated protein C resistance) *Blood*. 1995;85(6): 1504–8.
10. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood*. 2000;96(10):3329–33.
11. Toglia RM, Weg JG. Venous Thromboembolism during pregnancy. *NEJM*. 1996;108–14.
12. National Institute of Health Consensus Development Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA*. 1986;256:744–9.
13. Woodhams BJ, Candotti G, Shaw R, et al. Changes in coagulation and fibrinolysis during pregnancy: evidence of activation of coagulation preceding spontaneous abortion. *Thromb Res*. 1989;55:99–107.
14. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, et al. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1990;75:385–9.
15. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999;340(1):9–13.
16. Bridey F, Wolff M, Laissy JP, et al. Fatal cerebral venous sinus thrombosis associated with the factor V Leiden mutation and the use of oral contraceptives. *Thromb Haemost*. 1995;74(5): 1382.