

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-005.6

РИСКИ ТРОМБОЗОВ: ГЕНОТИП И ФЕНОТИП ФАКТОРА V СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Сироткина О. В.^{1,2,3}, Улитина А. С.³, Колегова М. В.¹,
Цикаленко Е. А.⁴, Масленников А. Б.⁴, Вавилова Т. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Гатчина, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Сироткина Ольга Васильевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Email: olga_sirotkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.12.2021
и принята к печати 24.12.2021.

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен одному из важнейших компонентов плазменного гемостаза — фактору V свертывания крови. Рассмотрено строение данного белка и кодирующего его гена *F5*, его роль в системе гемостаза, взаимодействие с другими факторами свертывания и естественным антикоагулянтом протеином С. Особое внимание уделено генетическим дефектам *F5*, которые определяют как геморрагические осложнения, так и наследственную склонность к повышенному тромбообразованию. Среди последних подробно описана лейденская мутация фактора V свертывания крови (FV Leiden), которая является наследственной тромбофилией и рассматривается как фактор риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, наследственная тромбофилия, фактор V свертывания крови, FV Leiden, *F5*.

Для цитирования: Сироткина О.В., Улитина А.С., Колегова М.В., Цикаленко Е.А., Масленников А.Б., Вавилова Т.В. Риски тромбозов: генотип и фенотип фактора V свертывания крови. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(1):35-42. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42.

RISKS OF THROMBOSIS: GENOTYPE AND PHENOTYPE OF BLOOD COAGULATION FACTOR V

Sirotkina O. V.^{1,2,3}, Ulitina A. S.³, Kolegova M. V.¹, Tsykalenko E. A.⁴, Maslennikov A. B.⁴, Vavilova T. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, St.Petersburg, Gatchina, Russia

³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St.Petersburg, Russia

⁴ City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Sirotkina Olga V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: olga_sirotkina@mail.ru

Received 07 December 2021; accepted
24 December 2021.

ABSTRACT

The review is devoted to the key component of plasma hemostasis — blood coagulation factor V. The structure of this protein and the *F5* gene encoding it, its role in the hemostasis system, interaction with other coagulation factors and the natural anticulant protein C are considered. Particular attention is paid to the genetic defects of *F5*, which determine both hemorrhagic complications and a hereditary tendency to increased thrombus formation. Among the latter, the Leiden mutation of coagulation factor V (FV Leiden), which is hereditary thrombophilia and is considered as a risk factor for the development of venous thromboembolic complications, is described in detail.

Key words: blood coagulation factor V, FV Leiden, *F5*, hereditary thrombophilia, venous thromboembolic complications.

For citation: Sirotkina OV, Ulitina AS, Kolegova MV, Tsykalenko EA, Maslennikov AB, Vavilova TV. Risks of thrombosis: genotype and phenotype of blood coagulation factor V. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):35-42. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-35-42.

Последние исследования кристаллической структуры фактора V показали, что домены С формируют своеобразную «платформу» и «приподнимают» домены А над поверхностью фосфолипидной мембраны для оптимального взаимодействия с его физиологическими «партнерами» [6].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ГЕНА F5 И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Наследственный дефицит фактора V — редкая геморрагическая патология, встречающаяся в популяции с частотой 1 на 1 000 000, которая подразделяется на два типа: тип I — количественные дефекты и тип II — качественные дефекты, которые приводят к дефициту фактора и геморрагическим осложнениям [7]. Причиной дефицита фактора V разной степени тяжести являются мутации в гене *F5* (рис. 3) [3, 7].

Наиболее известным генетическим вариантом *F5*, который ассоциирован с тромботической патологией, является rs6025, или лейденская мутация фактора V свертывания крови (FV Leiden). FV Leiden открыта в 1994 году в городе Лейден (Нидерланды) и представляет собой нуклеотидную замену G на A в 1691 положении нуклеотидной последовательности гена *F5*, которая приводит к замене аминокислоты аргинин на глутамин в 506 положении белка [8, 9]. Это положение — ключевой сайт для инактивации фактора V свертывания крови активированным протеином С (рис. 2), и наличие FV Leiden выступает причиной развития резистентности к активированному протеину С (АПС-резистентность) в 95 % случаев [3, 8, 9].

Явление АПС-резистентности было описано в 1993 году Dahlback В. и коллегами (1993), которые впервые выявили нечувствительность фактора V к протеину С сразу у нескольких членов одной семьи [10]. FV Leiden является наследственной тромбофилией с аутосомно-доминантным типом наследования. В настоящее время описаны еще 2 нуклеотидные замены, которые меняют аминокис-

лотную последовательность в позиции 306 — FV Cambridge (R306T) и FV Hong Kong (R306G), а также FV Liverpool (I359T) (рис. 4) [9]. Интересно, что, в отличие от FV Leiden, FV Cambridge и FV Hong Kong приводят к незначительной АПС-резистентности в экспериментах *in vitro* [11]. У пациентов с FV Liverpool регистрировалась как АПС-резистентность, так и низкий уровень фактора свертывания крови [12].

FV Cambridge и FV Hong Kong редко встречаются в европейской популяции (0,4 %) [9]. Частота FV Leiden в европейских популяциях составляет от 2 до 7 %, у некоторых азиатских народов найдена в 0,6 % и не встречается у коренных народов Африки, Австралии, Америки, Юго-Восточной Азии [13]. В России частота FV Leiden (гетерозигота + гомозигота) составляет от 0,7 до 2,8 % [14].

Резистентность V фактора к активированному протеину С вследствие FV Leiden проявляется повышенным потенциалом тромбообразования и развитием тромбоэмболических осложнений. Уже через год после открытия FV Leiden была показана ее ассоциация с риском развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), причем частота в группе пациентов составила 19,5 % (18 % гетерозиготы, 1,5 % гомозиготы) [15]. При этом относительный риск развития ТГВ у гетерозиготных носителей FV Leiden зависел от возраста исследуемых пациентов и составил от 6,5 (в группе до 29 лет) до 8 (в группе старше 50 лет), а у гомозиготных носителей риск возрастал в 80 раз [15].

У обследованных нами больных с ТГВ или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) частота FV Leiden (гетеро- и гомозиготные генотипы) достоверно превышала частоту в контрольной группе и составила 13 %, относительный риск ТГВ/ТЭЛА возрастал в 5 раз [16].

Напротив, у пациентов с артериальными тромбозами мы не наблюдали статистически значимого увеличения частоты FV Leiden: частота у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) составила 4,9 %,

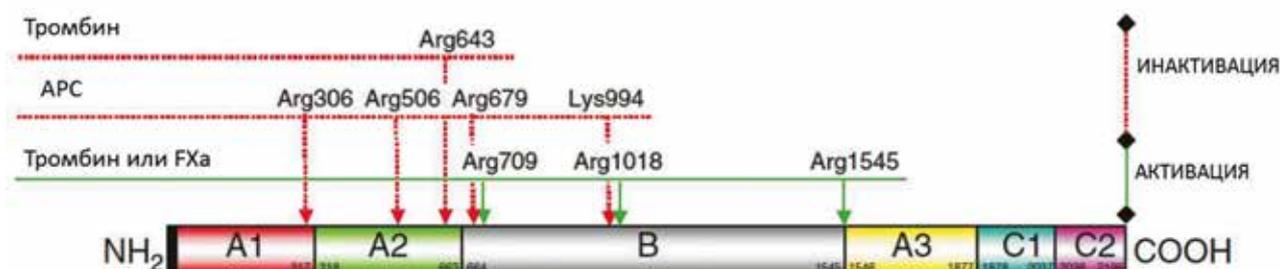


Рис. 2. Структура фактора V свертывания крови [3] (с модификациями)

а у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) — 3,4 % [17, 18, 19]. Тем не менее, у пациентов мужского пола с ИМ, развившимся в возрасте до 45 лет, риск ИМ возрастал почти в 10 раз при сочетании FV Leiden с курением или нарушениями липидного обмена, тогда как само по себе курение и нарушения обмена липидов повышали риск ИМ у молодых мужчин в 5 и 2,5 раза соответственно [17]. Такое сочетание FV Leiden и курения известно [20, 21], и определение генетических факторов риска логично укладывается в концепцию персонализированной и предиктивной медицины, когда выявленные генетические варианты позволяют мотивировать пациента на изменение образа жизни и отказ от вредных привычек. Интересна работа Varanovskaya S. и коллег (1998), которые показали накопление FV Leiden у пациентов с ИМ в возрасте старше 65 лет [22]. Согласно их данным, средний возраст пациентов с ИМ — носителей FV Leiden

составил 72 года, частота FV Leiden в группе с ИМ до 65 лет — 0,3 %, а в группе старше 65 лет — 3,8 %.

В настоящее время не вызывает сомнений значимость FV Leiden в развитии венозных тромбоэмболических осложнений [23], в то время как данные о вкладе FV Leiden в патогенез артериального тромбоза остаются противоречивыми. В целом FV Leiden не ассоциирована с развитием острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда или ишемического инсульта [21, 24–28].

Мы систематизировали данные по частоте FV Leiden у пациентов с различными тромбоэмболическими осложнениями, которые наблюдались в отдельных медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Новосибирска с 1998 года по 2021 год [29]. Частота FV Leiden в Санкт-Петербурге и Ленинградской области составила: лица без тромбоэмболических и сердечно-сосудистых эпизодов в анамнезе — 2,8 %; пациенты с ТГВ/ТЭЛА —

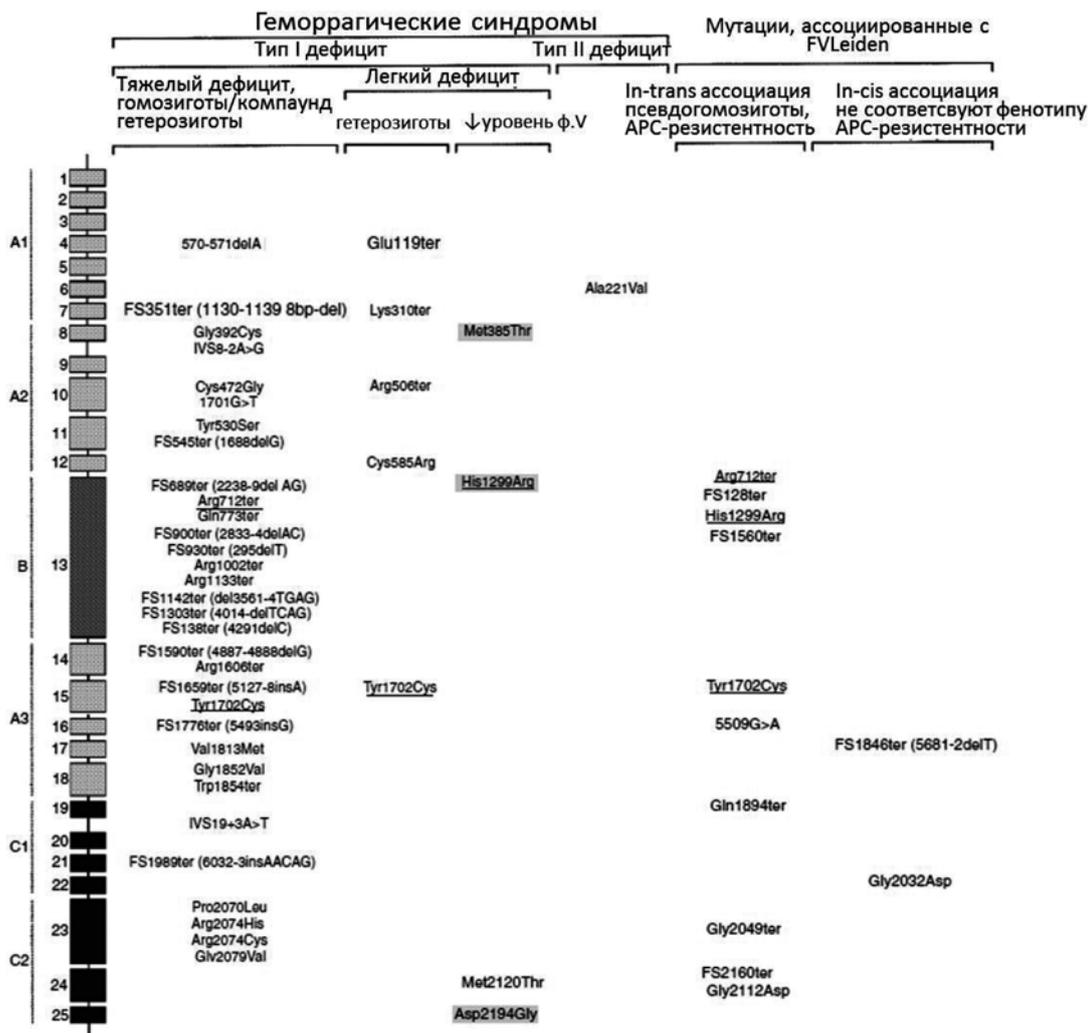


Рис. 3. Генетические дефекты F5, приводящие к дефициту фактора V [3] (с модификациями)

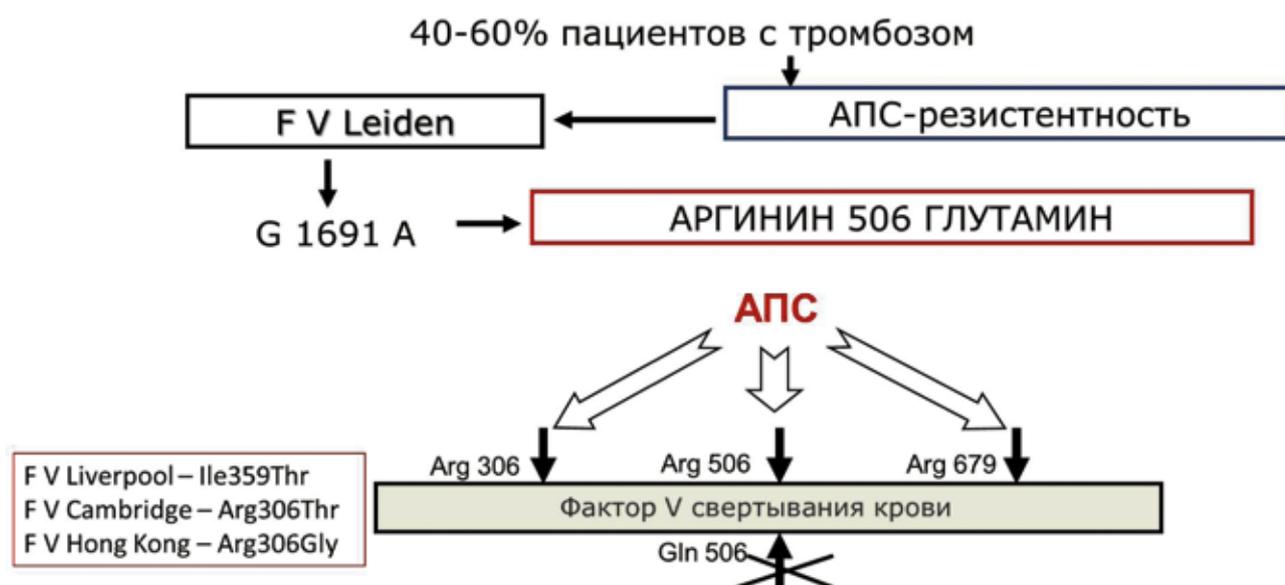


Рис. 4. Лейденская мутация фактора V свертывания крови

13,0 %; пациенты с ИМ — 4,9 %; пациенты с ИИ — 3,4 %. В Новосибирске частота FV Leiden у обследованных пациентов в целом была аналогичной: пациенты с ТГВ — 12,9 %; пациенты с варикозной болезнью — 6,9 %; супружеские пары, в которых у женщин в анамнезе имелось две и более замерших беременности или же два и более самопроизвольных прерывания беременности в сроке до 24 недель — 5,8 %; женщины с тромбозом на фоне приема гормональных препаратов — 18,2 %; пациенты с ИИ в возрасте до 30 лет — 15,8 %; пациенты с ИМ — 4,1 %. Следует обратить внимание на высокую частоту FV Leiden у пациентов, перенесших ишемический инсульт в молодом возрасте, а также у женщин с тромбоэмболическими осложнениями, развивающимися на фоне приема гормональных препаратов.

Ассоциация между высоким риском тромбозов и FV Leiden у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и менопаузальную гормональную терапию (МГТ), описана многими исследователями [30, 31]. Позиция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в отношении высокой значимости FV Leiden у женщин, принимающих КОК, была отмечена в публикации 2019 года и заключается в необходимости дальнейших исследований FV Leiden у женщин репродуктивного возраста для оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений на фоне приема гормональных препаратов [32].

Также большое внимание уделяется исследованиям влияния FV Leiden на риск развития тромбоэмболических осложнений у беременных и ос-

ложнений беременности. Результаты мета-анализа, включающего в себя 36 исследований, показали, что наследственная тромбофилия, в том числе FV Leiden, увеличивает риск развития тромбозов у беременных, особенно высокий риск у гомозиготных носителей FV Leiden [33]. Но в отношении развития осложнений беременности однозначного мнения нет. Большое когортное исследование, проведенное в 2014 году и включающее в себя более 7000 женщин репродуктивного возраста, не выявило различий в частоте осложнений беременности у женщин с наследственной тромбофилией — наличием FV Leiden или G20210A F2, и без таковой [34]. Коллеги из Барнаула в своих работах подчеркивают, что клиническая реализация FV Leiden (GA генотип) в виде тромбоэмболических и гестационных осложнений обусловлена степенью выраженности фенотипических проявлений, то есть выраженностью АПС-резистентности, и наличием сопутствующей патологии [35, 36]. Предполагается, что именно АПС-резистентность у женщин с FV Leiden может выступать прогностическим маркером развития преэклампсии и задержки роста плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признавая значимость FV Leiden в патогенезе венозных тромбоэмболических осложнений, современные клинические рекомендации не включают генетическое тестирование в перечень обязательного лабораторного обследования в рутинных случаях. Тем не менее, при высокой степени риска, в случае тяжелых непровоцированных тромбозов,

отягощенном семейном анамнезе, при определении причин потери беременности, генетическое тестирование на FV Leiden следует применить при условии, что результаты теста будут прогностически ценными для принятия клинического решения [37].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hoffman M, Munroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85:958–965.
- Stormorken H. The discovery of factor V: a tricky clotting factor. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:206–213.
- Asselta R, Tenchini M.L, Duga S. Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:26–34.
- Gewirtz AM, Keefer M, Doshi K, et al. Biology of human megakaryocyte factor V. *Blood.* 1986; 67: 1639–1648.
- Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. *Biochemistry.* 1992; 31:3777–3785.
- Adams TE, Hockin MF, Mann KG, et al. The crystal structure of activated protein C inactivated bovine factor Va: implications for cofactor function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:8918–8923.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood.* 2004; 104:1243–1252.
- 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):64–67.
- Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016; 91:46–49.
- 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 Nat Acad Sci.* 1993; 90:1004–1008.
- Norstrom E, Thorelli E, Dahlback B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood.* 2002; 100:524–530.
- Steen M, Norstrom E, Tholander A, et al. Functional characterization of factor V-Ile359Thr: A novel mutation associated with thrombosis. *Blood.* 2004; 103:3381–3387.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995; 346(8983):1133–1134.
- Калашникова Е.А., Кокровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. и др. Частоты мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. *Медицинская генетика.* 2006; 5:27–29.
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (Activated Protein C Resistance). *Blood.* 1995; 85(6):1504–1508.
- Сироткина О.В., Шейдина А.М., Пчелина С.Н. и др. Генетические факторы риска развития венозных тромбозов в молодом возрасте. *Вопросы современной педиатрии.* 2005; 4(№ 2):42–46.
- Сироткина О.В., Шейдина А.М., Волкова М.В. и др. Распределение аллельных вариантов генов, определяющих склонность к тромбофилии, у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. *Медицинский академический журнал.* 2004; 4(№ 1):29–35.
- Сироткина О.В., Черкас Ю.В., Меркулова А.В. и др. Генетические нарушения коагуляционного каскада и обмена гомоцистеина в генезе церебрального тромбоза. *Медицинский академический журнал.* 2004; 4(№ 4):23–28.
- Сироткина О.В., Ласковец А.Б., Пчелина С.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — старое и новое. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория,* 2012; № 1: 12–16.
- Inbal A, Freimark D, Modan B, et al. Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young men. *Blood* 1999; 93(7): 2186–2190.
- Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; (1):1–9.
- Baranovskaya S, Kudinov S, Fomicheva E, et al. Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers. *Molecular genetics and metabolism.* 1998; 63: 155–157.
- Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(Suppl.1): 301–304.
- Mandala E, Lafaras C, Tsioni C, et al. Prevalence of thrombophilic mutations in patients with unprovoked thromboembolic disease. A comparative analysis regarding arterial and venous disease. *Hippokratia.* 2012; 16(3): 250–255.
- Dacosta A, Tardy-Poncet B, Isaz K, et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart.* 1998; 80(4): 338–340.
- Loo Keat Wei, Lyn R Griffiths, Cheah Wee Kooi, et al. Meta-analysis of factor V, factor VII, factor XII, and

factor XIII-A gene polymorphisms and ischemic stroke. *Medicina*. 2019; 55: 101.

27. Celap I, Nikolac Gabaj N, Demarin V, et al. Genetic and lifestyle predictors of ischemic stroke severity and outcome. *Neurol Sci*. 2019; 40(12): 2565–2572.

28. Анисимова А.В., Гунченко А.С., Иконникова А.Ю. и др. Клинико-генетический анализ факторов риска развития острой и хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(3–2): 62–67.

29. Сироткина О.В., Улитина А.С., Пчелина С.Н. и др. Лейденская мутация фактора V свертывания крови: частота при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и место в современных клинических рекомендациях. *Сб. науч. тр. / Под ред. чл.-корр. РАН В.С. Баранова, д.б.н. А.С. Глотова. — Новосибирск: Академиздат, 2020. — С. 116–121.*

30. van Vlijmen EFW, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(7): 1393–1403.

31. Gialeraki T, Valsami S, Pittaras T, et al. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(2): 217–225.

32. Hiedemann B, Vernon E, Bowie BH. Re-Examining Genetic Screening and Oral Contraceptives: A Patient-Centered Review. *J Pers Med*. 2019; 9: 4.

33. Nanne Croles F, Nasserinejad K, Duvekotet JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017; 359.

34. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 469–478.

35. Николаева М.Г., Момот К.А., Ясафова Н.Н. и др. Роль приобретенных факторов риска венозных тромбозных осложнений у женщин репродуктивного возраста при носительстве Лейденской мутации фактора V. *Флебология*, 2018; 12(№ 3):101–108.

36. Николаева М.Г., Момот А.П., Сердюк Г.В. и др. АПС-резистентность, связанная с мутацией гена фактора V Лейден (генотип GA): клиническая реализация при беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2018; 73(№ 1): 47–54.

37. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2): 315–352.

Информация об авторах:

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ; старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Улитина Анна Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Колегова Марина Владимировна, врач ЦКДЛ, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цикаленко Елена Александровна, врач лаборатории, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»;

Масленников Аркадий Борисович, к.м.н., чл.-корр. РАЕН, заведующий лабораторией, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1»;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sirotkina Olga V., PhD, DSc, professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; senior researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute»; senior researcher, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University;

Ulitina Anna S., PhD, senior researcher, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University;

Kolegova Marina V., clinical laboratory diagnostics specialist, Almazov National Medical Research Centre;

Tsykalenko Elena A., clinical laboratory diagnostics specialist, «City Clinical Hospital № 1»;

Maslennikov Arkadiy B., PhD, Head of the DNA diagnostics laboratory, «City Clinical Hospital № 1»;

Vavilova Tatiana V., MD, PhD, DSc, professor, Head of Department of Laboratory medicine and genetics, Almazov National Medical Research Centre.