

Резистентность фактора Va к активированному протеину С

В 1993 году Dahlbck с соавторами впервые диагностировали наследственную тромбофилию, обусловленную резистентностью фактора Va к важнейшему физиологическому антикоагулянту – активированному протеину С. Вскоре этими и другими исследователями было показано, что в основе данной тромбофилии лежит точечная мутация гена фактора V – замещение Arg⁵⁰⁶ на Gln, обозначаемая как аномалия V Лейден, в силу чего фактор Va утрачивает способность инактивироваться АПС. В Европе и среди выходцев из Европы, проживающих в других регионах земного шара, эта мутация достаточно часта и колеблется в разных популяциях в пределах от 6 до 15% при аллельной частоте от 2.9 до 7.8% (в среднем 4.4%). Среди белых американцев показатель носительства этого гена составляет 6%. У аборигенов Австралии, Юго-Восточной и Малой Азии, Папуа и Новой Гвинеи, а также у представителей коренных народностей Центральной и Южной Америки эта генетическая аномалия пока не найдена, но в Японии (район Осака) она достаточно часта, составляя более 6% в популяции и 28% среди больных с тромбозами. В России эта тромбофилия встречается далеко нередко.

Распространенность резистентности к АПС достаточно велика и превосходит частоту многих других видов тромбофилий, в том числе связанных с дефицитом антитромбина III, протеинов С и S вместе взятых. У гетерозигот по этой аномалии риск развития тромбозов возрастает в 7 раз, а у гомозигот – в 80 раз. При гетерозиготных формах этот риск существенно увеличивается и при сочетаниях резистентности фактора Va к АПС с другими генетическими дефектами в системе гемостаза, т.е. при мультигенных тромбофилиях, а также при комбинации указанной аномалии с другими тромбогенными нарушениями и воздействиями (варикозное расширение вен нижних конечностей, прием гормональных контрацептивов и др.). В целом же, на долю тромбофилии, связанной с генетически обусловленной резистентностью к протеину С, приходится в разных популяциях от 10 до 60 % всех тромбозов у лиц молодого и среднего возраста.

В клинической картине доминируют часто рецидивирующие тромботические нарушения различной локализации и их осложнения (тромбофлебиты, тромбоэмболии, ишемии, инфаркты).

Существует два методических подхода для диагностики тромбофилии, обусловленной аномалией фактора V. Первый основан на использовании методов определения мутации фактора V при помощи цепной полимеразной реакции (PCR-assay). Этот метод трудоемок, требует оснащения лаборатории специальным дорогостоящим оборудованием и не может быть использован в повседневной диагностической практике. Вторым методическим подходом – функциональным, основанным на определении недостаточной способности АПС удлинять свертывание в тесте АПТВ. При резистентности к АПС показания АПТВ увеличиваются в значительно меньшей степени, чем в контроле, в которой это удлинение в 2.1 и более раз превышает исходную величину.

Кроме генетических дефектов фактора V к развитию тромботических осложнений может привести и вторичная резистентность к АПС, обусловленная нарушением фиксации и взаимодействия на фосфолипидных мембранах фактора V и АПС при наличии волчаночного антикоагулянта. Для определения резистентности фактора V используют различные коагуляционные тесты. Классический способ Dahlbck основан на использовании АПТВ до и после внесения АПС в плазму. Описано также использование протромбинового теста для этой цели, времени свертывания с фактором Ха и ядом *Vipera Russell*. Применяются и амидолитические методы выявления этой патологии.

Для устранения влияния непрямых антикоагулянтов в тест системе используется плазма без фактора V (модифицированные способы реализуются в диагностических наборах “APC-Res”, производитель фирма “Behringwerke AG”; “COATEST APC Resistance”, производитель “Chromogenics” и др.).

Вместо готового активированного протеина C в диагностическом наборе “APC-global” (производитель “Behringwerke AG”) используется активатор протеина C, получаемый из яда *Agkistrodon contortrix*. Этот тест предназначен для скрининга нарушений в антикоагулянтной системе, а положительные результаты этого теста наблюдаются при резистентности к АПС, дефиците протеина C, дефиците протеина S, лечении непрямыми антикоагулянтами и АФС.