

Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния

Н.В. Пизова

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

В обзоре представлен детальный анализ роли наиболее распространенных форм тромбофилий в формировании риска ишемического инсульта и атеротромбоза в популяции. Рассмотрено функциональное значение различных генотипов β-фибриногена в их взаимосвязи с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, артериальной гипертензией. Представлены ассоциации между развитием инсульта и такими ключевыми генетическими факторами, как Лейденская мутация (фактор V), мутации в генах протромбина, ингибитора активатора плазминогена I типа, гликопротеина IIIa и др. Представлены собственные данные, касающиеся распространенности различных вариантов наследственных тромбофилий в группе из 43 пациентов с ишемическим инсультом неуточненного генеза.

Ключевые слова: ишемический инсульт, наследственные тромбофилии, генетические полиморфизмы.

Для цитирования: Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 71–80.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8

Ischemic stroke and inherited thrombophilias

Natalya V. Pizova

Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia

In this review the impact of the most common thrombophilias on the risk of ischemic stroke and atherothrombosis is thoroughly analyzed. The functional role of different β-fibrinogen genotypes was reviewed and their correlations with ischemic cerebrovascular diseases, brachiocephalic artery atherosclerosis and arterial hypertension are evaluated. In addition, associations of stroke with key genetic factors such as the Leyden mutation (factor V), mutations in the genes of prothrombin, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor), glycoprotein IIIa, etc. are assessed. Results of the authors' own works on the occurrence of various inherited thrombophilias in a group of 43 patients with ischemic stroke of undefined origin are presented.

Keywords: ischemic stroke, inherited thrombophilia, genetic polymorphisms.

For citation: Pizova N.V. [Ischemic stroke and inherited thrombophilias]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(4): 71–80.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.8

Ишемический инсульт (ИИ) и инфаркт миокарда (ИМ) – основные проявления артериального тромбоза, являются наиболее распространенными причинами заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. По данным The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) Study, ишемическая болезнь сердца (7,0 млн смертей в 2010 г.) и инсульт (5,9 млн смертей в 2010 г.) в совокупности привели к смерти одного из 4-х людей во всем мире [4]. Оба заболевания связаны со многими факторами риска, поскольку они имеют сходный патофизиологический механизм: образование тромба в артериях, кровоснабжающих либо мозг, либо сердце [5]. Артериальные тромбозы являются причиной 95% крупноочаговых ИМ, 85% ИИ, гангрены конечностей, а также инфарктов других органов [6–8]. За последние десятилетия отмечается увеличение доли инсультов, возникающих у молодых людей – почти до 20% от всех инсультов [9], при этом значительная часть инсультов (от 25% до 43%) остаются криптогенными [10–12]. Очень часто в этих случаях в качестве причины можно предполагать наследственную тромбофилию (гиперкоагуляцию), поскольку у части

больных при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий, которая, как правило, рассматривается в качестве следствия внутрисосудистого тромбоза [13, 14].

Тромбоциты играют ключевую роль в формировании и распространении тромба и, следовательно, являются основными мишенями антитромботической терапии при артериальных тромбозах [15]. Однако формирование артериального тромба также связано с активацией каскада гиперкоагуляции [16–18]. Тромбообразование происходит в результате сложного взаимодействия между эндотелием, тромбоцитами, факторами свертывания крови, естественными антикоагулянтами и фибринолитической системой крови [15, 19]. Гиперкоагуляция – состояние, при котором гемостатический баланс нарушается и способствует образованию тромбов, что увеличивает риск артериального тромбоза [20]. Сообщалось о повышенном риске развития ИИ и ИМ при высоких уровнях VIII, X, XIII факторов свертывания крови фибриногена и плазминогена [16]. Также было замечено, что наличие повышенных уровней XI и XII факторов связано с риском развития ИИ [21, 22].

Для описания гетерогенной группы нарушений свертываемости крови, которые сопровождаются существенным повышением риска артериального или венозного тромбозов, используется термин «тромбофилия» [23–25]. Наследственные тромбофилии впервые были описаны F.L.J. Jordan и A. Nandorff [25]. К настоящему времени описано более 100 факторов тромбогенного риска и состояний, относящихся к тромбофилиям, которые способны в своем сочетании привести к сосудистым катастрофам, и могут вносить определенный вклад в развитие тромбозов [27]. Тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении этого понятия и практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования [28].

Термин «тромбофилии» был предложен норвежским клиницистом О. Egeberg [28]. На XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим, 1995) и XIII собрании Европейского и Африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул, 1996) термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» были объединены в единое понятие «тромбофилия», под которым в настоящее время подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемореологии и гемостаза [30]. Выделяют три типа тромбофилии – врожденная, приобретенная и комбинированная.

К наследственным тромбофилиям относят патологию, связанную с наличием полиморфизмов в генах свертывающей системы и генетически обусловленным дефицитом ингибиторов свертывания [31, 32]. Основными причинами наследственных тромбофилий служат [33–35]: непосредственный дефект генов коагуляционных факторов (FII, FV, FVIII); дефект генов антикоагулянтной системы (анти-тромбина III, кофактора гепарина II, протеинов С и S); дефект генов фибринолитической системы (плазминогена и его тканевого активатора [tPA] и ингибитора [PAI-1]); дефект генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов;

Таблица 1. Связь врожденных тромбофилий с риском атеротромбоза в популяции (по данным двух метаанализов) [37, 38]

Тромбофилия	ОШ (95% ДИ)
Factor V Leyden	1,17 (1,08–1,28)
Prothrombin 20210A	1,31 (1,12–1,52)
PAI-1 [-675] 4G	1,06 (1,02–1,10)
MTHFR 677TT	1,20 (1,02–1,41)
Factor VII 10976A, GPIa 807T, GPIIb [-5]C, GPIIIa 1565T	не значимо

Примечания: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 1. The association of inherited thrombophilias with the risk of atherothrombosis (based on two meta-analyses) [37, 38]

Thrombophilia (the gene and the mutation)	OR (CI 95%)
Factor V Leyden	1.17 (1.08–1.28)
Prothrombin 20210A	1.31 (1.12–1.52)
PAI-1 [-675] 4G	1.06 (1.02–1.10)
MTHFR 677TT	1.20 (1.02–1.41)
Factor VII 10976A, GPIa 807T, GPIIb [-5]C, GPIIIa 1565T	Insignificant

Notes: OR – odds ratio, CI – confidence interval

вторичные нарушения функционирования системы гемостаза вследствие иных генетических поломок (в том числе генов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина). Частота тромбозов у лиц с наследственной тромбофилией различна. Это зависит от конкретного генотипа, наличия других генетических изменений (полиморфизмов) и экологических факторов [36].

Результаты двух метаанализов, объединивших большое число наблюдений, показали, что значимость наиболее распространенных тромбофилий в риске развития атеротромбоза в популяции много ниже, чем в риске формирования венозных тромбозов (табл. 1).

М. Moster на основании анализа ряда работ также определил различную степень ассоциации той или иной коагулопатии с артериальным инсультом (табл. 2) [39].

М. Bonduel и соавт. показали, что 30% пациентов с артериальными ИИ имеют протромботические заболевания [40]. В другом исследовании выявили связь фактора V Лейдена с подтипом ИИ: данная мутация встречалась достоверно чаще у пациентов с обширными инфарктами (13,6%; $p < 0,25$; ОШ 2,25, ДИ 1,16–4,34), чем у лиц без инсультов (6,5%) [41]. В нескольких исследованиях, в том числе проспективных и по типу случай–контроль, была обнаружена связь инсульта с повышением фибринолитической активности (D аллель гена *tPA*) [42, 43], а также было выявлено повышение антигена *tPA*, антигена PAI-1 и активности PAI-1 по сравнению с контрольной группой [44, 45].

Таблица 2. Коагулопатии и артериальный инсульт

Коагулопатии	Ассоциация с артериальным инсультом
Дефицит:	
– протеина С	Слабая
– протеина S	Умеренная
– антитромбина III	Редкая
– плазминогена	Редкая
Мутация:	
– фактора V (Лейден)	Умеренная
– гена протромбина	Умеренная
Гипергомоцистеинемия	
Дисфибриногенемия	Редкая
Серповидно-клеточная анемия	Распространенная
Антифосфолипидный синдром	Распространенная

Table 2. Coagulopathies and arterial stroke

Coagulopathies	Association with arterial stroke
Deficiency of:	
– protein C	Weak
– protein S	Moderate
– antithrombin III	Rare
– plasminogen	Rare
Mutation:	
– factor V Leiden	Moderate
– prothrombin gene	Moderate
Hyperhomocysteinemia	
Disfibrinogenemia	Rare
Drepanocytic anemia/sicklelema	Prevailing
Antiphospholipid syndrome	Prevailing

A.G. Munts и соавт. [46] показали, что идиопатические нарушения коагуляции встречаются примерно у четверти молодых пациентов, перенесших инсульт. Кроме того, риск развития ИИ увеличивается не только под влиянием полиморфизма с участием одной пары нуклеотидов, но и при сочетании аллелей нескольких генов, т.е. он имеет полигенную наследственную предрасположенность. Нередко выявляется наличие более одного фактора протромботического состояния [47].

Инсульт и дефицит/аномалии естественных антикоагулянтов

Результаты работ, посвященных изучению взаимосвязи дефицита или аномалии естественных антикоагулянтов и риска развития инсультов, носят противоречивый характер и зависят от особенностей исследуемых популяций. Так F.J. Carod-Artal и соавт. представили сравнительный анализ частоты различных тромбофилических состояний у 130 молодых ($34 \pm 8,8$ лет) и 200 пожилых пациентов ($61,5 \pm 8,6$ лет) с инсультами (табл. 3) [48].

В другом недавно проведенном исследовании Н. Austin и соавт. выявили различные тромбофилические состояния у 146 пациентов молодого возраста как с криптогенным, так и некриптогенным инсультами [49]. Из 146 пациентов

5 (3,4%) были гетерозиготными носителями мутации в гене протромбина (у 3 из них развился криптогенный инсульт, у 2 – некриптогенный). Распространенность гетерозиготного носительства мутации была несколько выше среди лиц с криптогенным инсультом (ОШ 1,8; 95% ДИ 0,34–9,1), но эти данные были статистически незначимыми ($p > 0,20$). Однако у пациентов с инсультами распространенность Т аллеля *MTHFR* выше, чем в контроле (табл. 4). Риск развития инсульта при гетерозиготном или гомозиготном носительстве 4G аллеля гена *PAI-1* был примерно на две трети выше у пациентов с криптогенным инсультом по сравнению с лицами с некриптогенным инсультом, но полученные результаты не явились статистически значимыми ($p = 0,18$). Распространенность 4G аллеля *PAI-1* среди всех пациентов с инсультами была несколько ниже, чем в контроле, но разница также не была статистически значимой.

Во многих публикациях отмечено, что дефицит протеина С ассоциируется с артериальными ИИ. Частота дефицита протеина С по данным различных исследований у пациентов с инсультами составляет 5–39% [50–52].

ИИ может развиваться и на фоне дефицита протеина S [53]. Однако данные об этом неоднозначны. P. Sie и соавт. [54] одними из первых сообщили о наличии ассоциации на-

Таблица 3. Частота различных тромбофилических состояний у молодых и пожилых пациентов с инсультами

Признак	Молодые (n=130)		Пожилые (n=200)		p
	n	%	n	%	
Дефицит протеина S	15	11,5	11	5,5	0,001
Антитела к кардиолипину	4	3,1	20	10	0,018
Мутация фактора V (Лейдена)	2	1,5	4	2	
Антинуклеарные антитела	2	1,5	12	6	
Дефицит протеина C	1	0,8	2	1	
Волчаночный антикоагулянт	0	0	1	0,5	
Дефицит антитромбина III	0	0	1	0,5	
Гипергомоцистеинемия	41	31,5	107	53,5	0,001
Мутация в гене <i>MTHFR</i> :	49	37,7	93	47	
• в гомозиготном состоянии	13	10	10	5,05	
• в гетерозиготном состоянии	36	27,7	83	41,9	
Средний уровень гомоцистеина	15,0±14,8		16,7±9,5		

Table 3. Frequency of various thrombophilias in young and elderly patients with stroke

Sign	Young patients (n=130)		Elderly patients (n=200)		p
	n	%	n	%	
Deficiency of protein S	15	11.5	11	5.5	0.001
Anticardiolipin antibodies	4	3.1	20	10	0.018
Factor V Leyden mutation	2	1.5	4	2	
Antinuclear antibodies	2	1.5	12	6	
Deficiency of protein C	1	0.8	2	1	
Lupus anticoagulant	0	0	1	0.5	
Deficiency of antithrombin III	0	0	1	0.5	
Hyperhomocysteinemia	41	31.5	107	53.5	0.001
Mutation of the <i>MTHFR</i> gene:	49	37.7	93	47	
• homozygous	13	10	10	5.05	
• heterozygous	36	27.7	83	41.9	
Average level of homocysteine	15.0±14.8		16.7±9.5		

Таблица 4. Частота мутантных аллелей среди пациентов с инсультом и в контрольной группе

	Европеоиды				Афроамериканцы				p
	Все лица с ИИ		Контроль		Все лица с ИИ		Контроль		
	n	частота	n	частота	n	частота	n	частота	
Factor V Leyden	113	0,035	2070	0,029	33	0,015	268	0,007	>0,20
Prothrombin 20210A	113	0,018	2052	0,017	33	0,015	267	0,004	>0,20
ACE, D аллель	113	0,58	1597	0,55	33	0,59	234	0,57	>0,20
MTHFR, T аллель	113	0,39	3188	0,34	33	0,14	336	0,11	0,08
ecNOS, 393 аллель	113	0,12	1513	0,14	33	0,26	227	0,32	>0,20
tPA, D аллель	113	0,55	1600	0,43	33	0,68	234	0,60	0,001
PAI-1, 4G аллель	112	0,49	1548	0,54	33	0,21	229	0,23	0,16
Fibrinogen, H2 аллель	113	0,19	95	0,22	33	0,03	156	0,06	>0,20

Table 4. Frequency of mutations in patients with stroke and in healthy controls

	Caucasians				African Americans				p
	Patients with ischemic stroke		Controls		Patients with ischemic stroke		Controls		
	n	frequency	n	frequency	n	frequency	n	frequency	
Factor V Leyden	113	0.035	2070	0.029	33	0.015	268	0.007	>0.20
Prothrombin 20210A	113	0.018	2052	0.017	33	0.015	267	0.004	>0.20
ACE/D allele	113	0.58	1597	0.55	33	0.59	234	0.57	>0.20
MTHFR/T allele	113	0.39	3188	0.34	33	0.14	336	0.11	0.08
ecNOS/393 allele	113	0.12	1513	0.14	33	0.26	227	0.32	>0.20
tPA/D allele	113	0.55	1600	0.43	33	0.68	234	0.60	0.001
PAI-1/4G allele	112	0.49	1548	0.54	33	0.21	229	0.23	0.16
Fibrinogen/H2 allele	113	0.19	95	0.22	33	0.03	156	0.06	>0.20

следственного дефицита белка S с ИИ в молодом возрасте. M.L. Wiesel и соавт. [55] при наблюдении 105 пациентов с дефицитом белка S у 14 выявили артериальный тромбоз ЦНС или миокарда, в то время как другие исследователи показали слабые связи между ними [56, 57]. По данным метаанализа большого количества публикаций показано, что частота дефицита протеина S составляет 13,8–23% у пациентов моложе 45 лет и 6% – у пациентов моложе 60 лет с инсультами [39].

Инсульты и фибриноген

В международных исследованиях PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster), PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction), Framingham study, Northwick Park Heart [58–60] было установлено, что повышение уровня фибриногена в несколько раз увеличивает риск развития инфарктов мозга. Механизмы, лежащие в основе связи между повышением уровня фибриногена и риском ИИ, не до конца изучены. Некоторые авторы указывают на большую встречаемость А аллеля гена β-фибриногена среди больных с ИМ и ИИ, причем у гомозиготных носителей А аллеля чаще наблюдалось поражение крупных сосудов, чем у гетерозиготных носителей. Кроме того, 455А аллель гена β-фибриногена ассоциируется с прогрессированием атероматоза [61]. С. Kessler и соавт. [62] установили связь АА генотипа с высоким риском развития больших инфарктов головного мозга, при этом у гомозиготных носителей А аллеля чаще наблюдалось атеросклеротическое поражение крупных сосудов по сравнению с гетерозиготными носителями. Однако данные других авторов не подтвердили наличия этой связи [63]. Результаты последних исследований свидетельствуют об увеличении риска возникновения мно-

жественных лакунарных инфарктов у носителей А аллеля в 2,5 раза [64]. Авторами выдвинуто предположение, что генетически обусловленное повышение уровня фибриногена плазмы способствует развитию атеросклероза и тромбоза артерий преимущественно малого калибра. Также выявлена сильная положительная связь между артериальной гипертензией и носительством А аллеля, что также способствует развитию лакунарного инсульта [64].

В крупномасштабном исследовании EUROSTROKE установлено, что риск ишемического или геморрагического инсульта повышается в 2–3 раза при увеличении содержания фибриногена в крови. Риск дополнительно увеличивается при повышенном систолическом давлении (>160 мм рт. ст.) [65]. Эти данные подтверждаются исследованиями неевропейских популяций. У лиц с повышенным артериальным давлением при наличии генотипа –455А полиморфного участка G(–455А) промоторной области гена β-фибриногена повышается риск развития ИИ [63]. У пациентов с инсультом, имеющих генотип –455А, отмечается наличие многоочаговых поражений – они могут иметь три или более лакунарных инфаркта, а риск инсульта у них в среднем увеличивается в 2,6 раза. Среди пациентов с мутацией при повышенном артериальном давлении риск инсульта с многоочаговым поражением повышается более чем в 4 раза [64].

Инсульт и плазменные факторы свертывания крови

Мутация фактора V (Лейдена), вызывающая резистентность к активированному протеину С (в 90% случаев), является одной из самых распространенных коагулопатий, ассоциирующихся с инсультами [66]. Наличие данной му-

тации наблюдается в 10–12,3% случаев ИИ [39]. По данным крупного метаанализа, носительство Лейденской мутации повышает риск инсульта в 1,33 раза (95% ДИ 1,12–1,58; $p=0,03$) [67]. Также показано, что наличие носительства Лейденской мутации ассоциировано с 3-кратным повышением риска развития инсультов у лиц моложе 45–50 лет, причем у женщин этот риск был выше [68, 69].

Несмотря на существование нескольких десятков кандидатных генов и полиморфизмов, статистически значимая ассоциация с ИИ выявлена только для полиморфизма Arg506Gln гена фактора V (Лейдена) (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,12–1,58) [70]. Риск инсульта выше при наличии комбинации Лейденской мутации с другими сосудистыми факторами риска, такими как курение и использование оральных контрацептивов. W. Lalouschek и соавт. в группе из 468 пациентов (до 60 лет) с острым инсультом или транзиторными ишемическими атаками определили достоверную взаимосвязь между наличием данной мутации, курением и риском развития инсульта у женщин: курящие женщины с мутацией фактора V (Лейдена) имели повышенный риск развития инсульта в 2,6 раз (95% ДИ 1,5–4,6; $p=0,001$) по сравнению с некурящими. У мужчин данной ассоциации не отмечено [71].

При применении молодыми женщинами с носительством Лейденской мутации оральных контрацептивов риск инсульта увеличивался в 9–13 раз по сравнению с женщинами без факторов риска [72]. Выявлено двукратное увеличение риска развития инсульта у носителей этой мутации при наличии открытого овального окна [73, 74]. Комбинация мутации фактора V (Лейдена) с другими кардиоваскулярными факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия) ассоциируется с 11-кратным повышением риска развития инсульта [75].

Другим тромбофилическим состоянием, с которым ассоциируется риск развития инсультов у пациентов без традиционных факторов риска, является мутация в гене протромбина (замена А на G в позиции 20210) [76]. Гетерозиготное носительство варианта G20210A протромбина в 5 раз повышает риск развития инсульта [77]. Частота данной мутации у пациентов с инсультами в зависимости от возраста варьирует от 1% до 7,6% [66, 76, 77].

Также показано, что у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения при кардиогенных тромбоэмболиях на фоне фибрилляции предсердий риск данного тромбоза был связан с наличием гетерозиготной мутации G20210A в гене протромбина (ОШ 10,4 при 95% ДИ 4,5–21,3; $p<0,001$) или ее сочетания с носительством гомо- или гетерозиготной мутации в гене *MTHFR* (ОШ 7,9 при 95% ДИ 3,4–13,1; $p<0,05$) [78]. Регистрируемая в данной группе частота мутации G20210A (15,7%) была заметно большей, чем среди пациентов с венозными тромбозами и здоровых лиц. Эти результаты согласуются с сообщениями некоторых авторов, указывающих на значимость мутации G20210A для риска тромбозов в бассейне церебральных артерий.

Инсульт и нарушения фибринолиза

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) является основным ферментом, подавляющим фибринолиз. При высокой концентрации *PAI-1* в крови может увеличиваться риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфизм 6754G/5G в области промотора гена *PAI-1* связан с повышением сывроточного уровня PAI-1 и тромбоэмболизмом [79–81]. По данным P.G. Wiklund и соавт. [82], у обладателей генотипа 4G/4G относительный риск инсульта составил 1,87 (95% ДИ 1,12–3,15) в одной обследованной популяции и 1,56 (95% ДИ 1,12–2,16) в другой. В метаанализе X. Xu и соавт. [83] показано, что среди населения Китая носительство гомозиготного полиморфизма 4G/4G увеличивало относительный риск инсульта в 1,79 раза (95% ДИ 1,20–2,67). В настоящее время различными исследовательскими группами показана разная степень взаимосвязи ИИ с генетическими полиморфизмами ингибитора активатора плазминогена-1 (4G/5G). В то же время в работах отечественных авторов [84] и в метаанализе А.Е. Tsantes и соавт. [85] у пациентов с фибрилляцией предсердий не было выявлено связи между носительством аллеля 4G и риском развития инсульта.

Т. Хоекстра и соавт. в рамках популяционного исследования с участием 637 жителей Нидерландов пожилого возраста, наблюдавшихся в течение 7,8 лет, определили относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от любых причин при различных значениях активности PAI-1 и вариантах полиморфизма 4G/5G гена *PAI-1*. При генотипе 4G/4G был ниже риск развития инсульта в пожилом возрасте (ОР 0,4, 95% ДИ 0,2–0,9), а также риск транзиторной ишемической атаки (ОР 0,3, 95% ДИ 0,1–0,8) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,5, 95% ДИ 0,3–1,0). Полученные результаты свидетельствуют о снижении риска развития инсульта у лиц, являющихся носителями аллеля 4G (протективный эффект). Авторы предполагают, что местное увеличение активности *PAI-1* в тканях, обусловленное наличием аллеля 4G, может приводить к стабилизации атеросклеротических бляшек, за счет чего снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [86].

Инсульт и патология тромбоцитов

Аффинный к фибриногену и фактору фон Виллебранда гликопротеин IIIa (GpIIIa) располагается на мембране тромбоцитов. Этот рецептор играет одну из ключевых ролей в процессе агрегации тромбоцитов. Ассоциация ИИ с генетическим полиморфизмом Leu33Pro гликопротеина IIIa отмечена во многих работах [87–89].

А. Словик и соавт. исследовали клиническую значимость A1/A2 полиморфизмов гена *GpIIIa* у больных с инсультами разной этиологии [90]. Ими были определены генотипы в следующих группах: 1) 92 пациента с атеротромботическим инсультом, вызванным атеросклеротическим поражением крупных сосудов (ПКС-инсульт), и 184 пациента контрольной группы со сравнимыми характеристиками; 2) 103 пациента с лакунарным инсультом, вызванным патологией мелких сосудов (ПМС-инсульт) и 206 пациентов контрольной группы; 3) 182 пациента с кардиоэмболическим инсультом и 182 пациента контрольной группы (использовались критерии включения исследования TOAST). Распределение полиморфных вариантов гена *GpIIIa* у пациентов с ПКС-инсультом (A1/A1, 63%; A1/A2, 34,8%; A2/A2, 2,2%) существенно отличалось от контрольной группы (A1/A1, 79,3%; A1/A2, 20,1%; A2/A2, 0,6%). Распределение полиморфных вариантов гена *GpIIIa* в группе пациентов с ПМС-инсультом и кардиоэмболическим инсультом соответствовало их распределению в контрольных группах. В отличие от женщин с ПКС-инсультом среди мужчин в

данной группе было статистически значимо больше носителей как минимум одного А2 аллеля гена *GpIIIa*, чем в контрольных группах (39,7 и 23,0% соответственно; $p=0,003$). Анализ с использованием логистической регрессии показал, что наличие хотя бы одного аллеля А2 гена *GpIIIa* являлось независимым фактором риска развития ПКС-инсульта у мужчин (ОР 2,51, 95% ДИ 1,21–5,20). Полученные результаты позволили сделать вывод, что наличие А2 аллеля гена *GpIIIa* является независимым фактором риска развития ПКС-инсульта у мужчин [90].

Нами были обследованы на наличие наследственной тромбофилии 43 пациента (20 женщин и 23 мужчины) с неуточненным ИИ согласно критериям TOAST, перенесших ИИ в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 39 лет). Диагноз ИИ во всех случаях был подтвержден МРТ и/или КТ головного мозга. Всем пациентам были проведены клинические и инструментально-лабораторные обследования, включающие ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, дуплексное сканирование сосудов головного мозга, исследование антител к фосфолипидам (антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта), агрегацию тромбоцитов, коагулограмму, биохимическое исследование крови, липидный спектр, реакцию Вассермана, исследование на ВИЧ.

Мутация в гене ингибитора активатора плазминогена выявлена в 77% случаев (4 человека – в гомозиготном состоянии, 29 – в гетерозиготном состоянии), в гене *MTHFR* – в 46% (у всех в гетерозиготном состоянии), в гене протромбина – в 10% (в гетерозиготном состоянии), в гене фибриногена – в 10%, в гене гликопротеина-1 – в 20% и в гене фактора V (Лейден) – в 10% случаев. При этом мутация в одном гене встречалась у 22% обследованных, из них у 80% лиц выявлен патологический вариант гена активатора плазминогена и у 20% – мутация в гене *MTHFR*. Мутации в двух генах наблюдались в 45% случаев, из них: 80% – мутация в гене плазминогена + мутация в гене *MTHFR*, 30% – мутация в гене плазминогена + мутация в гене гликопротеина-1 и 10% – мутация в гене плазминогена + мутация в гене фактора V (Лейден). Мутации в трех и более генах (чаще всего в гетерозиготном состоянии) обнаружены нами у 33% обследованных пациентов.

Поскольку тестирование на тромбофилию имеет высокую стоимость и связано с некоторыми методическими трудностями, следует учитывать строгие показания к обследованию на наличие тромбофилии [91]. В последние годы экспертами, различными комитетами и рабочими группами было опубликовано несколько противоречивых документов и рекомендаций по определению показаний для тестирования на тромбофилии [92–102]. Из них можно сделать вывод, что тестирование должно проводиться в очень тща-

тельно отобранной популяции, в которой результаты теста будут оказывать прямое влияние на клиническое решение либо будут использоваться с целью первичной или вторичной профилактики тромбоза. Тестирование на тромбофилии обычно не рекомендуется после индуцированного (спровоцированного) венозного тромбоза в соответствии с большинством рекомендаций, однако определение «спровоцированного» тромбоза само по себе не вполне четкое. Существуют ситуации или условия, при которых тестирование на тромбофилию является безусловно рекомендуемым. Это идиопатический (неспровоцированный) венозный тромбоз, особенно в возрасте до 50 лет, тромбоз в необычных местах, рецидивирующий венозный тромбоз, первый венозный тромбоз с положительной семейной историей тромбозов, наличие тяжелой наследованной тромбофилии у консультируемого здорового лица, тромбозы во время беременности, при приеме оральных контрацептивов или гормональной заместительной терапии. Тестирование на тромбофилию, хотя ее связь с артериальным тромбозом является неопределенной (главным образом, из-за отсутствия крупных популяционных исследований), может быть рассмотрено у молодых пациентов, особенно без четко определенных факторов риска атеросклероза. Недавно был опубликован обширный обзор клинических аспектов тестирования на наличие тромбофилии, в котором обобщены существующие руководящие принципы [103]. Главный вопрос заключается в оценке риска рецидива после первого тромбоза, который влияет на продолжительность (и, возможно, агрессивность) антикоагулянтной терапии. Риск тромбоза у бессимптомных членов семьи пробанда с тромбофилией является вторым важным вопросом, когда в определенных ситуациях может рассматриваться необходимость первичной профилактики. Если тестирование на тромбофилию помогает ответить на эти вопросы, то его исполнение безусловно необходимо. В целом существующие показания для обследования на наличие факторов тромбогенного риска обуславливаются клинической картиной и проводятся с целью эффективной реализации первичной и вторичной профилактики, отвечающей современным требованиям.

Таким образом, в настоящее время достоверно показано, что наследственные тромбофилии значимо ассоциируются с венозными тромбозами, однако данные многочисленных исследований о роли тромбофилий в развитии ИИ противоречивы. С учетом того, что наследственные тромбофилии увеличивают риск возникновения ИИ у лиц моложе 45 лет, наиболее оправданно проводить скрининг на тромбофилии именно в данной возрастной группе, а также среди пациентов с ИИ неясной причины.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17(11): 1423–1436. DOI: 10.1038/nm.2515. PMID: 22064432.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4): E18–E209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. PMID: 21160056.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(10): 1580–1590. DOI: 10.1160/TH14-08-0671. PMID: 25300294.
4. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for

References

1. Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17(11): 1423–1436. DOI: 10.1038/nm.2515. PMID: 22064432.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4): E18–E209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701. PMID: 21160056.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(10): 1580–1590. DOI: 10.1160/TH14-08-0671. PMID: 25300294.
4. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. PMID: 23245604.
5. Simons L.A., Simons J. A Comparison of Risk Factors for Coronary Heart Disease and Ischaemic Stroke. *Heart Lung and Circulation*. 2012; 21(3): 198–199. DOI: 10.1016/j.hlc.2011.11.007. PMID: 22197633.
 6. Бокарев И.Н., Бокарев М.И. Тромбофилия, венозные тромбозы и их лечение. *Клиническая медицина*. 2002; 5: 4–8.
 7. Домашенко М.А., Танащян М.М., Кистенев Б.А. и др. Коагулопатия и повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 3: 36–40.
 8. Зорилова И.В., Иллариошкин С.Н., Ефимов В.С. и др. Генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. *Инсульт: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006; 18: 17–25.
 9. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012; 79: 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
 10. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G et al. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(4): 549–554. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x. PMID: 18208534.
 11. Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J.P. et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989; 25(4): 382–390. DOI: 10.1002/ana.410250410. PMID: 2712533.
 12. Palomeras S.E., Fossas F.P., Cano O.A.T. et al. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia*. 2009; 24(5): 304–308. PMID: 19642032.
 13. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Патрушева Н. Л. и др. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 37–40.
 14. Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 967. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8. PMID: 25231516.
 15. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9): 938–949. DOI: 10.1056/NEJMr0801082. PMID: 18753650.
 16. Borissoff J.I., Spronk H.M.H., ten Cate H. Mechanisms of Disease the Hemostatic System As A Modulator of Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(18): 1746–1760. DOI: 10.1093/cvr/cvp066. PMID: 19228706.
 17. Loeffen R., Spronk H.M., ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1207–1216. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04782.x. PMID: 22578148.
 18. Lippi G., Franchini M., Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(9): 502–512. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.91. PMID: 21727917.
 19. Marlar R. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb. Haemost*. 1989; 61: 529–531. PMID: 2529664.
 20. Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33(6): 588–96. DOI: 10.1055/s-2007-985755. PMID: 17768691.
 21. Siegerink B., Govers-Riemsag J.W.P., Rosendaal F.R. et al. Intrinsic Coagulation Activation and the Risk of Arterial Thrombosis in Young Women Results From the Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Case-Control Study. *Circulation*. 2010; 122(18): 1854–1861. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943738. PMID: 20956210.
 22. Govers-Riemsag J.W., Smid M., Cooper J.A. et al. The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9): 1896–1903. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02687.x. PMID: 17723129.
 23. The British Committee of Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol*. 1990; 43: 703–709. PMID: 2212062.
 24. Nachman R.L., Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 819–827. PMID: 8379603.
 25. Jordan F.L.J., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand*. 1956; 156: 267–75. PMID: 13394174.
 26. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 1: 36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
 27. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МГНОТ 12 ноября 2008 года. Московский доктор. *Вестник Московского городского научного общества терапевтов*. 2009; 3(92): 1, 4–5.
 28. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh*. 1965; 13: 516–530. PMID: 14347873.
 29. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния. *Клинич. фармакология и терапия*. 2003; 12(1): 74–79.
 30. Патрушев Л.И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики. *Рус мед журнал*. 1998; 6(3): 181–185.
 31. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки. *Клиническая нефрология*. 2009; 3: 23–4.
 - the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. PMID: 23245604.
 5. Simons L.A., Simons J. A Comparison of Risk Factors for Coronary Heart Disease and Ischaemic Stroke. *Heart Lung and Circulation*. 2012; 21(3): 198–199. DOI: 10.1016/j.hlc.2011.11.007. PMID: 22197633.
 6. Bokarev I.N., Bokarev M.I. [Thrombophilia, vein thrombosis and their treatments]. *Klinicheskaia meditsina*. 2002; 5: 4–8 (In Russ.).
 7. Domashenko M.A., Tanashyan M.M., Kistenev B.A. et al. [Coagulopathy and repeated ischemic disorders of cerebral circulation]. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2005; 3: 36–40 (In Russ.).
 8. Zorilova I.V., Illarioshkin S.N., Efimov V.S. et al. [Hereditary thrombophilia as a risk factor of ischemic stroke in young patients]. *Insul't: prilozheniye k Zhurnalu neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2006; 18: 17–25 (In Russ.).
 9. Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012; 79: 1781–1787. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318270401d. PMID: 23054237.
 10. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G et al. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(4): 549–554. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x. PMID: 18208534.
 11. Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J.P. et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989; 25(4): 382–390. DOI: 10.1002/ana.410250410. PMID: 2712533.
 12. Palomeras S.E., Fossas F.P., Cano O.A.T. et al. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia*. 2009; 24(5): 304–308. PMID: 19642032.
 13. Dobrynya L. A., Kalashnikova L. A., Patrusheva N. L. et al. [Polymorphic mutations in 5,10-methylenetetrahydrofolatereductase, prothrombin and clotting factor V in young patients with stroke]. *Klinicheskaia meditsina*. 2012; 3: 37–40 (In Russ.).
 14. Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 967. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8. PMID: 25231516.
 15. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9): 938–949. DOI: 10.1056/NEJMr0801082. PMID: 18753650.
 16. Borissoff J.I., Spronk H.M.H., ten Cate H. Mechanisms of Disease the Hemostatic System As A Modulator of Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(18): 1746–1760. DOI: 10.1093/cvr/cvp066. PMID: 19228706.
 17. Loeffen R., Spronk H.M., ten Cate H. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(7): 1207–1216. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04782.x. PMID: 22578148.
 18. Lippi G., Franchini M., Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(9): 502–512. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.91. PMID: 21727917.
 19. Marlar R. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S. *Thromb. Haemost*. 1989; 61: 529–531. PMID: 2529664.
 20. Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33(6): 588–96. DOI: 10.1055/s-2007-985755. PMID: 17768691.
 21. Siegerink B., Govers-Riemsag J.W.P., Rosendaal F.R. et al. Intrinsic Coagulation Activation and the Risk of Arterial Thrombosis in Young Women Results From the Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Case-Control Study. *Circulation*. 2010; 122(18): 1854–1861. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943738. PMID: 20956210.
 22. Govers-Riemsag J.W., Smid M., Cooper J.A. et al. The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(9): 1896–1903. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02687.x. PMID: 17723129.
 23. The British Committee of Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol*. 1990; 43: 703–709. PMID: 2212062.
 24. Nachman R.L., Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 819–827. PMID: 8379603.
 25. Jordan F.L.J., Nandorff A. The familial tendency in thromboembolic disease. *Acta Med Scand*. 1956; 156: 267–75. PMID: 13394174.
 26. Момот А. П. [The problem of thrombophilia in clinical practice]. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015; 1: 36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48 (In Russ.).
 27. Vorob'yev A.I. [Hypercoagulable states in the clinic internal medicine]. *Moskovskiy doktor. Vestnik Moskovskogo gorodskogo nauchnogo obshchestva terapevtov*. 2009; 3(92): 1, 4–5 (In Russ.).
 28. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh*. 1965; 13: 516–530. PMID: 14347873.
 29. Kozlovskaya N.L. [Thrombophilic conditions]. *Klinich. farmakologiya i terapiya*. 2003; 12(1): 74–79 (In Russ.).
 30. Patrushev L.I. [Thrombophilic conditions and modern methods for their diagnostics]. *Rus med zhurnal*. 1998; 6(3): 181–185 (In Russ.).
 31. Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. [Inherited thrombophilia and kidneys]. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2009; 3: 23–4 (In Russ.).
 32. Okorokov A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov: T. 5. Diagnostika kolezney sistemy krovi. *diagnostika bolezney pochek*. [Diagnosis in internal

32. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек. М.: Медицинская литература; 2003.
33. Патрушев Л.И. Генетические механизмы наследственных нарушений гемостаза. Биохимия. 2002; 67: 40–55.
34. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачева 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. PMID: 11109617.
35. Owen W.G., Esmon C.T. Functional properties of an endothelial cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. J. Biol. Chem. 1981; 256: 5532–5535. PMID: 6894592.
36. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008; 112(1): 19–27. DOI: 10.1182/blood-2008-01-077909. PMID: 18574041.
37. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, pro-thrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am Heart J. 2003; 146: 948–957. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2. PMID: 14660985.
38. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. The Lancet. 2006; 367: 651–658. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9. PMID: 16503463.
39. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2003; 23(1): 63–71. PMID: 12616091.
40. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. Arch Neurol. 1999; 56: 967–971. PMID: 10448802.
41. Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischemic stroke. J. Neurol. 2001; 248(9): 756–761. PMID: 11596779.
42. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. Lancet. 1994; 343(8903): 940–943. PMID: 7909008.
43. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17(11): 3321–3325. PMID: 9409328.
44. Johansson L., Jansson J.H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. Stroke. 2000; 31(1): 26–32. PMID: 10625711.
45. Zunker P., Schick A., Padró T. et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. Neurol Res. 1999; 21(8): 727–732. PMID: 10596380.
46. Munts A.G., van Genderen P.J., Dippel D.W. et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. J Neurol. 1998; 245(1): 21–25. PMID: 9457624.
47. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. Stroke. 2000; 31: 1283–1288. PMID: 10835445.
48. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D. et al. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. Stroke. 2005; 36(9): 2012–2014. DOI: 10.1161/01.STR.0000177881.34840.cf. PMID: 16109904.
49. Austin H., Chimowitz M.I., Hill H.A. et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. Stroke. 2002; 33(12): 2762–2768. PMID: 12468767.
50. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. J Lab Clin Med. 1992; 119(6): 596–597. PMID: 1534344.
51. Schäfer H.P., von Felten A. Protein-S deficiency in young patients with thrombotic brain infarction. Schweiz Med Wochenschr. 1989; 119(16): 489–492. PMID: 2524095.
52. Green D., Otoyá J., Oriba H. et al. Protein S deficiency in middle-aged women with stroke. Neurology. 1992; 42(5): 1029–1033. PMID: 1533705.
53. Girolami A., Simioni P., Lazzaro A.R. et al. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. Thromb Haemost. 1989; 61(1): 144–147. PMID: 2526383.
54. Sie P., Boneu B., Bierné R. et al. Arterial thrombosis and protein S deficiency. Thromb Haemost. 1989; 62(3): 1040. PMID: 2531937.
55. Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. Presse Med. 1991; 20(22): 1023–1027. PMID: 1829220.
56. Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 1998; 98(2): 124–127. PMID: 9724011.
57. Mayer S.A., Sacco R.L., Hurler-Jensen A. et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. Stroke. 1993; 24(2): 224–227. PMID: 8421823.
58. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P. et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. Atherosclerosis. 2003; 166: 103–109. PMID: 12482556.
- medicine: Vol.5. Diagnosis blood disorders. Diagnosis kidney disease]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2003 (In Russ.).
33. Patrushev L.I. [Genetic mechanisms of inherited hemostasis disorders]. Biokhimiya. 2002; 67: 40–55 (In Russ.).
34. Reshetnyak T.M., Patrushev L.I., Stukacheva E.A. et al. [Leiden, G20210A mutations in prothrombin gene and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome]. Ter. arkhiv. 2000; 5: 34–38. PMID: 11109617 (In Russ.).
35. Owen W.G., Esmon C.T. Functional properties of an endothelial cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. J. Biol. Chem. 1981; 256: 5532–5535. PMID: 6894592.
36. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008; 112(1): 19–27. DOI: 10.1182/blood-2008-01-077909. PMID: 18574041.
37. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, pro-thrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am Heart J. 2003; 146: 948–957. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2. PMID: 14660985.
38. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. The Lancet. 2006; 367: 651–658. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9. PMID: 16503463.
39. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2003; 23(1): 63–71. PMID: 12616091.
40. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. Arch Neurol. 1999; 56: 967–971. PMID: 10448802.
41. Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischemic stroke. J. Neurol. 2001; 248(9): 756–761. PMID: 11596779.
42. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. Lancet. 1994; 343(8903): 940–943. PMID: 7909008.
43. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17(11): 3321–3325. PMID: 9409328.
44. Johansson L., Jansson J.H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. Stroke. 2000; 31(1): 26–32. PMID: 10625711.
45. Zunker P., Schick A., Padró T. et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. Neurol Res. 1999; 21(8): 727–732. PMID: 10596380.
46. Munts A.G., van Genderen P.J., Dippel D.W. et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. J Neurol. 1998; 245(1): 21–25. PMID: 9457624.
47. Kenet G., Sadetzki S., Murad H. et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. Stroke. 2000; 31: 1283–1288. PMID: 10835445.
48. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D. et al. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. Stroke. 2005; 36(9): 2012–2014. DOI: 10.1161/01.STR.0000177881.34840.cf. PMID: 16109904.
49. Austin H., Chimowitz M.I., Hill H.A. et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. Stroke. 2002; 33(12): 2762–2768. PMID: 12468767.
50. Taylor F.B. Jr. Protein S, C4b binding protein, and the hypercoagulable state. J Lab Clin Med. 1992; 119(6): 596–597. PMID: 1534344.
51. Schäfer H.P., von Felten A. Protein-S deficiency in young patients with thrombotic brain infarction. Schweiz Med Wochenschr. 1989; 119(16): 489–492. PMID: 2524095.
52. Green D., Otoyá J., Oriba H. et al. Protein S deficiency in middle-aged women with stroke. Neurology. 1992; 42(5): 1029–1033. PMID: 1533705.
53. Girolami A., Simioni P., Lazzaro A.R. et al. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. Thromb Haemost. 1989; 61(1): 144–147. PMID: 2526383.
54. Sie P., Boneu B., Bierné R. et al. Arterial thrombosis and protein S deficiency. Thromb Haemost. 1989; 62(3): 1040. PMID: 2531937.
55. Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. Presse Med. 1991; 20(22): 1023–1027. PMID: 1829220.
56. Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 1998; 98(2): 124–127. PMID: 9724011.
57. Mayer S.A., Sacco R.L., Hurler-Jensen A. et al. Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. Stroke. 1993; 24(2): 224–227. PMID: 8421823.
58. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P. et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. Atherosclerosis. 2003; 166: 103–109. PMID: 12482556.

59. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 54–59. PMID: 8274478.
60. Meade T.W., Mellows S., Brozovic M. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 2: 533–537. PMID: 2875280.
61. De Maat M.P., Kastelein J.J., Jukema J.W. et al. -455G/A polymorphism of the b-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 265–271. PMID: 9484992.
62. Kessler C., Spitzer C., Stauske D. et al. The apolipoprotein E and-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 2880–2884. PMID: 9409270.
63. Nishiuma S., Kario K., Yakushijin K. et al. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998; 9: 373–379. PMID: 9690809.
64. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter 455-A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke.* 2003; 34: 886–891. DOI: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55. PMID: 12637691.
65. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56(1): 14–18. PMID: 11815639.
66. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood.* 1998; 92(2): 704–705. PMID: 9657778.
67. Bentolila S., Ripoll L., Drouet L. et al. Thrombophilia due to 20210 G-->A prothrombin polymorphism and cerebral ischemia in the young. *Stroke.* 1997; 28(9): 1846–1847. PMID: 9303036.
68. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2004; 91(5): 1031–1034. DOI: 10.1160/TH03-11-0690. PMID: 15116266.
69. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N. et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1751–1756. PMID: 10397694.
70. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E. et al. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18,000 Cases and 58,000 Controls. *Archives of Neurology.* 2004; 61: 1652–1661. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652. PMID: 15534175.
71. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke.* 2005; 36(7): 1405–1409. DOI: 10.1161/01.STR.0000170635.45745.b8. PMID: 15947254.
72. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1213–1217. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01442.x. PMID: 15946211.
73. Bezzi G., Bolzani W., Compagnoni V. et al. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. *Neuro Sci.* 2002; 23: 229–231. DOI: 10.1007/s100720200046. PMID: 12522679.
74. Pezzini A., Grassi M., Zotto E.D. et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 813–817. PMID: 19404532.
75. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. 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. PMID: 8916933.
76. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood.* 1998; 91: 3562–3565. PMID: 9572989.
77. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999; 94(11): 3678–3682. PMID: 10572079.
78. Козлова Т.В. Значимость генетических нарушений в системе гемостаза и гипергомоцистеинемии как причинного фактора цереброваскулярных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. *Неврологический вестник.* 2005; XXXVII(1-2): 26–31.
79. Feinberg W.M., Macy E., Cornell E.S. et al. Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *Thromb Haemost.* 1999; 82: 100–103. PMID: 10456461.
80. Kucukarabaci B., Gunes H.V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke. *Genetic Testing.* 2008; 12: 443–451. DOI: 10.1089/gte.2008.0025. PMID: 18662099.
81. Slavik L., Krcova V., Hlusi A. et al. Molecular pathophysiology of thrombotic states and their impact to laboratory diagnostics. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009; 153: 19–25. PMID: 19365521.
59. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 54–59. PMID: 8274478.
60. Meade T.W., Mellows S., Brozovic M. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 2: 533–537. PMID: 2875280.
61. De Maat M.P., Kastelein J.J., Jukema J.W. et al. -455G/A polymorphism of the b-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 265–271. PMID: 9484992.
62. Kessler C., Spitzer C., Stauske D. et al. The apolipoprotein E and-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 2880–2884. PMID: 9409270.
63. Nishiuma S., Kario K., Yakushijin K. et al. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998; 9: 373–379. PMID: 9690809.
64. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter 455-A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke.* 2003; 34: 886–891. DOI: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55. PMID: 12637691.
65. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56(1): 14–18. PMID: 11815639.
66. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood.* 1998; 92(2): 704–705. PMID: 9657778.
67. Bentolila S., Ripoll L., Drouet L. et al. Thrombophilia due to 20210 G-->A prothrombin polymorphism and cerebral ischemia in the young. *Stroke.* 1997; 28(9): 1846–1847. PMID: 9303036.
68. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2004; 91(5): 1031–1034. DOI: 10.1160/TH03-11-0690. PMID: 15116266.
69. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N. et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1751–1756. PMID: 10397694.
70. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E. et al. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18,000 Cases and 58,000 Controls. *Archives of Neurology.* 2004; 61: 1652–1661. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652. PMID: 15534175.
71. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke.* 2005; 36(7): 1405–1409. DOI: 10.1161/01.STR.0000170635.45745.b8. PMID: 15947254.
72. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1213–1217. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01442.x. PMID: 15946211.
73. Bezzi G., Bolzani W., Compagnoni V. et al. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. *Neuro Sci.* 2002; 23: 229–231. DOI: 10.1007/s100720200046. PMID: 12522679.
74. Pezzini A., Grassi M., Zotto E.D. et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 813–817. PMID: 19404532.
75. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. 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. PMID: 8916933.
76. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood.* 1998; 91: 3562–3565. PMID: 9572989.
77. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999; 94(11): 3678–3682. PMID: 10572079.
78. Kozlova T.V. [The significance of genetic disorders in the system of hemocoagulation and hyperhomocysteinemia as a causative factor of cerebrovascular complications in patients with atrial fibrillation]. *Nevrologicheskiy vestnik.* 2005; XXXVII(1-2): 26–31 (In Russ.).
79. Feinberg W.M., Macy E., Cornell E.S. et al. Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* *Thromb Haemost.* 1999; 82: 100–103. PMID: 10456461.
80. Kucukarabaci B., Gunes H.V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke. *Genetic Testing.* 2008; 12: 443–451. DOI: 10.1089/gte.2008.0025. PMID: 18662099.
81. Slavik L., Krcova V., Hlusi A. et al. Molecular pathophysiology of thrombotic states and their impact to laboratory diagnostics. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009; 153: 19–25. PMID: 19365521.

82. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Risk of Stroke: Replicated Findings in Two Nested Case-Control Studies Based on Independent Cohorts. *Stroke*. 2005; 36: 1661–1665. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24. PMID: 16020771.
83. Xu X., Li J., Sheng W. et al. Meta-Analysis of Genetic Studies from Journals Published in China of Ischemic Stroke in the Han Chinese Population. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 26: 48–62. DOI: 10.1159/000135653. PMID: 18511872.
84. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.П., Либерман И. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсульта. Л.: Медицина. 1979; 199.
85. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2007; 18: 497–504. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3281ec4eee. PMID: 17581326.
86. Хоекстра Т., Геленс Д.М., Клуфт К. и др. Связь генотипа 4G/4G гена, кодирующего ингибитор активатора плазминогена-1, и риска развития инсульта в пожилом возрасте. *Stroke: Российское издание. Научно-практический медицинский журнал*. 2004; 2: 74–83.
87. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M. et al. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 2606–2611. PMID: 10582985.
88. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C. et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet*. 1997; 349: 385–388. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)80010-4. PMID: 9033464.
89. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of GpIIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke*. 2004; 35: 1589–1593. DOI: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d. PMID: 15178823.
90. Словик А., Дзiedzic Т., Турай В. и др. А2 аллель гена GpIIIa – фактор риска развития ишемического инсульта, вызванного атеросклерозом магистральных артерий, у мужчин. *Журнал "Stroke (Инсульт)"*. 2005; 7.
91. Пизова Н.В. Наследственные тромбофилии и инсульт. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2013; 8(113): 76–81.
92. Favaloro E.J., McDonald D., Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35(7): 695–710. DOI: 10.1055/s-0029-1242723. PMID: 20013536.
93. Pernod G., Biron-Andreani C., Morange P.E. et al. French Group on hemostasis, thrombosis, French Society of Vascular Medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc*. 2009; 34(3): 156–203. PMID: 19645086.
94. Baglin T., Gray E., Greaves M., Hunt B.J. et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010; 149(2): 209–220. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x. PMID: 20128794.
95. Nicolaidis A., Hull R.D., Fareed J. Thrombophilia. *Clin Apl Thromb Hemost*. 2013; 19(2): 177–187. DOI: 10.1177/1076029612474840m. PMID: 23529489.
96. De Stefano V., Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 697–705. DOI: 10.1160/TH13-01-0011. PMID: 23846575.
97. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl 2): e419S–e494S. DOI: 10.1378/chest.11-2301. PMID: 22315268.
98. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: *Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing*. London, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance; 2012. PMID: 23638495.
99. Hicks L.K., Bering H., Carson K.R., et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013; 122(24): 3879–3883. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.9. PMID: 24319155.
100. Favaloro E.J. The utility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 499–503. DOI: 10.1515/cclm-2013-0560. PMID: 23940063.
101. Franchini M. The utility of thrombophilia Testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 495–497. DOI: 10.1515/cclm-2013-0559. PMID: 23945127.
102. Stevens S.M. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 379–391. DOI: 10.1007/s11239-015-1170-1. PMID: 25609384.
103. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 367–378. DOI: 10.1007/s11239-015-1197-3. PMID: 25724822.
82. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Risk of Stroke: Replicated Findings in Two Nested Case-Control Studies Based on Independent Cohorts. *Stroke*. 2005; 36: 1661–1665. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24. PMID: 16020771.
83. Xu X., Li J., Sheng W. et al. Meta-Analysis of Genetic Studies from Journals Published in China of Ischemic Stroke in the Han Chinese Population. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 26: 48–62. DOI: 10.1159/000135653. PMID: 18511872.
84. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.П., Либерман И. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсульта. *Медицина*. 1979; 199 (In Russ.).
85. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2007; 18: 497–504. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3281ec4eee. PMID: 17581326.
86. Hoyerstra T., Geleijnse D.M., Kluff K. et al. [4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with risk of stroke in elderly]. *Stroke: Rossiyskoye izdaniye. Nauchno-prakticheskoye meditsinskiy zhurnal*. 2004; 2: 74–83 (In Russ.).
87. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M. et al. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30: 2606–2611. PMID: 10582985.
88. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C. et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet*. 1997; 349: 385–388. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)80010-4. PMID: 9033464.
89. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of GpIIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke*. 2004; 35: 1589–1593. DOI: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d. PMID: 15178823.
90. Slovick A., Dzyedzik T., Turay V. et al. [The GpIIIa A2 allele is a risk factor of stroke caused by atherosclerosis of the main arteries in men]. *Stroke "(Insul't)".* 2005; 7 (In Russ.).
91. Pizova N.V. Nасledstvennyye trombofilii i insul't. [Inherited thrombophilia and stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 8(113): 76–81 (In Russ.).
92. Favaloro E.J., McDonald D., Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35(7): 695–710. DOI: 10.1055/s-0029-1242723. PMID: 20013536.
93. Pernod G., Biron-Andreani C., Morange P.E. et al. French Group on hemostasis, thrombosis, French Society of Vascular Medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc*. 2009; 34(3): 156–203. PMID: 19645086.
94. Baglin T., Gray E., Greaves M., Hunt B.J. et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010; 149(2): 209–220. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x. PMID: 20128794.
95. Nicolaidis A., Hull R.D., Fareed J. Thrombophilia. *Clin Apl Thromb Hemost*. 2013; 19(2): 177–187. DOI: 10.1177/1076029612474840m. PMID: 23529489.
96. De Stefano V., Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013; 110(4): 697–705. DOI: 10.1160/TH13-01-0011. PMID: 23846575.
97. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (suppl 2): e419S–e494S. DOI: 10.1378/chest.11-2301. PMID: 22315268.
98. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: *Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing*. London, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance; 2012. PMID: 23638495.
99. Hicks L.K., Bering H., Carson K.R., et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013; 122(24): 3879–3883. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.9. PMID: 24319155.
100. Favaloro E.J. The utility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 499–503. DOI: 10.1515/cclm-2013-0560. PMID: 23940063.
101. Franchini M. The utility of thrombophilia Testing. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 495–497. DOI: 10.1515/cclm-2013-0559. PMID: 23945127.
102. Stevens S.M. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 379–391. DOI: 10.1007/s11239-015-1170-1. PMID: 25609384.
103. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(3): 367–378. DOI: 10.1007/s11239-015-1197-3. PMID: 25724822.

Информация об авторах: Пизова Наталья Вячеславовна – д.м.н., проф. кафедры неврологии и медицинской генетики ЯГМУ, Ярославль, Россия. 140030, Россия, Ярославль, Суздальское шоссе, д. 39. E-mail: pizova@yandex.ru

Information about the authors: Natal'ya V. Pizova, D.Sci. (Med.), prof., Department of Neurology and Medical Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Yaroslavl', Russia. 140030, Russia, Yaroslavl', Suzdal'skoe shosse, 39. E-mail: pizova@yandex.ru