
1. Факторы риска венозной тромбоэмболии. Тромбофилии

Глумчер Ф.С., Штриголь С.Ю., Дубров С.А.

1.1. Факторы риска венозной тромбоэмболии

Определенный тип и продолжительность профилактики и лечения. В данном разделе мы рассмотрим общие факторы риска ВТЭ, поскольку эти факторы анализируются в соответствующих разделах подробнее. ВТЭ во многом зависит от факторов риска или их комбинации. Венозная тромбоэмболия включает комбинацию наследственных и приобретенных факторов риска, в частности состояния тромбофилии или гиперкоагуляции. Кроме этого, повреждение стенки сосуда, венозный застой и активация факторов свертывающей системы крови, описанные еще Рудольфом Вирховым больше чем столетие назад, остаются фундаментом нашего понимания процесса тромбообразования. Согласно классической концепции Рудольфа Вирхова, одного из пионеров исследования процессов внутрисосудистого свертывания крови, причинами тромбообразования являются замедление кровотока, гиперкоагуляция и повреждения стенки сосуда [1, 2].

К приобретенным факторам риска относится большое количество патологических состояний, а также операции и травмы, к врожденным — в основном тромбофилии. Суммируя данные литературы, представляем приобретенные и врожденные факторы риска ВТЭ.

Факторы риска ВТЭ:

а) приобретенные:

- большие операции, особенно коленная или бедренная артропластика, операции на спинном мозге;
- тяжелая травма, особенно повреждение спинного мозга, черепно-мозговая травма (ЧМТ), переломы тазовых и бедренной костей;
- параличи, парезы;
- иммобилизация (постельный режим > 3 дней; продолжительное сидячее положение во время путешествий на самолете и автомобиле);
- злокачественная опухоль;
- химиотерапия рака;
- предыдущие ВТЭ в анамнезе;
- пожилой возраст;
- беременность и послеродовой период;
- прием контрацептивов;

- гормональная терапия;
- критическое состояние, лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ);
- сердечная или дыхательная недостаточность;
- гомотестинурия;
- мужской пол;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- варикозная болезнь вен;
- ожирение;
- курение;
- наличие центрального венозного катетера;
- нефротический синдром;
- воспалительные заболевания кишечника;
- гиперлипидемия;
- подагра;
- б) врожденные:
 - тромбофилия;
 - наследственность.

Конечно, не все факторы оказывают одинаковое влияние на риск ВТЭ. Если проанализировать воздействие возраста на риск тромбообразования, то можно отметить, что тромбоэмболическим осложнениям в большей степени подвержены пациенты пожилого и старческого возраста [3–5]. У молодых людей до 40 лет без дополнительных факторов риска частота развития ВТЭ минимальна. В возрасте 20–40 лет наибольшая частота тромбоэмболических осложнений наблюдается у женщин, в основном после родов, выкидышей и при применении противозачаточных средств. В возрасте 45–75 лет максимальная частота тромбоэмболии отмечена у мужчин со злокачественными новообразованиями [4, 6]. У детей ТЭЛА обычно ассоциирована с ТГВ и редко является неспровоцированной. При условии отсутствия катетеризации центральной вены и активного рака инцидентность ВТЭ у детей и подростков остается очень низкой (< 1 на 100 000 человек в популяции в возрасте ≤ 13 лет), при этом частота растет экспоненциально после 50–55 лет и достигает 1999 на 100 000 у людей в возрасте ≥ 85 лет [7].

ВТЭ, как полагают, является следствием взаимодействия между постоянными факторами риска, «обычно связываемыми с пациентом», и временными факторами риска. ВТЭ чаще провоцируется временными, или обратимыми, факторами риска (такими как операция, травма, иммобилизация, беременность, использование оральных контрацептивов или гормональная заместительная терапия) в течение 6 недель — 3 месяцев перед возникновением ВТЭ [8], хотя бывают случаи и неспровоцированной ТЭЛА, которая может также встречаться при отсутствии любого известного фактора риска. Наличие постоянных факторов риска может влиять на решение относительно продолжительности терапии антикоагулянтами после первого эпизода ТЭЛА. Обширная травма, операция, переломы нижней конечности и замены суставов, повреждение спинного мозга являются факторами, провоцирующими ВТЭ [9].

Воспаление играет ключевую роль в запуске протромботического состояния вследствие активации тромбоцитов (Тр), индуцирования коагуляции и нарушения кровообращения. Также хорошо изученным фактором, предрасполагающим к ВТЭ, является рак [10]. Кроме этого, наличие рака — важный фактор риска летальности от всех причин после эпизода ВТЭ [11].

У женщин детородного возраста оральная контрацепция является самым частым фактором, предрасполагающим к развитию ВТЭ [12]. Во время беременности ВТЭ

остаётся основной причиной материнской летальности, риск наиболее высок в третьем триместре беременности и в течение 6 недель после родов.

Гемотрансфузии и применение стимуляторов эритропоэза также связаны с увеличенным риском ВТЭ [9].

Тяжелые хронические терапевтические заболевания и катетеризация центральных вен являются вероятными триггерами ТЭЛА [13].

Также непрерывными и общими факторами риска являются курение сигарет, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [14, 15], атеросклероз [16], инфаркт миокарда [17] и сердечная недостаточность [18]. И наоборот, у пациентов с ВТЭ повышен риск последующего инфаркта миокарда и инсульта [19].

Существенно увеличивает риск ВТЭ катетеризация центральной вены или наличие внутрисосудистого водителя ритма [20]. Типы тромботической окклюзии сосуда, ассоциированные с катетеризацией, представлены на рис. 1.1. Известным фактором риска ВТЭ является катетеризация центральных вен, чаще, конечно, верхних конечностей.

Неожиданным оказался тот факт, что катетерассоциированные ТГВ верхних конечностей составили свыше половины всех ТГВ, преимущественно у пациентов с раком [21]. При анализе подчеркивается необходимость более селективного использования центральных венозных катетеров. Более частый выбор периферического венозного доступа может снизить частоту ТГВ. Вероятно, в этой популяции будет полезно улучшение фармакопрофилактики. К сожалению, обычные методы профилактики, такие как использование варфарина или низкомолекулярного гепарина (НМГ), являются менее эффективными при профилактике вызванного катетером тромбоза центральной вены [22].

Тромбоз поверхностных вен и наличие варикозных вен даже у сравнительно молодых пациентов (моложе 40 лет) также увеличивает риск ВТЭ [23].

У большинства госпитализированных пациентов обнаруживают один или более фактор риска ВТЭ. В частности, наиболее часто встречаются острое терапевтическое заболевание, инфекция, возраст > 75 лет, онкологическое заболевание и наличие эпизодов ВТЭ в анамнезе [24]. Известными сердечно-сосудистыми факторами риска являются гипертензия, сахарный диабет, курение и высокие уровни холестерина [3].

Согласно P.S. Wells и соавт. [25], важные факторы риска ВТЭ приведены в табл. 1.1.

Учитывая то, что наиболее частым источником ТЭЛА является ТГВ, очень важно оценивать риск последнего, о чем речь пойдет при диагностике ТЭЛА.

Инфекции являются фактором риска ВТЭ, особенно если они носят тяжелый и острый характер. Роль хронических инфекций, таких как активный туберкулез,

определена только в нескольких сериях случаев и предполагает ассоциацию между туберкулезом и ВТЭ [26].

Недавно избыток эндогенных глюкокортикоидов был идентифицирован как фактор риска ВТЭ. Stuijver и соавт. [28] изучали влияние экзогенных кортикостероидов на риск ВТЭ. Оказалось, что при использовании низкой дозы глюкокортикоидов (суточная доза преднизолона, эквивалентная

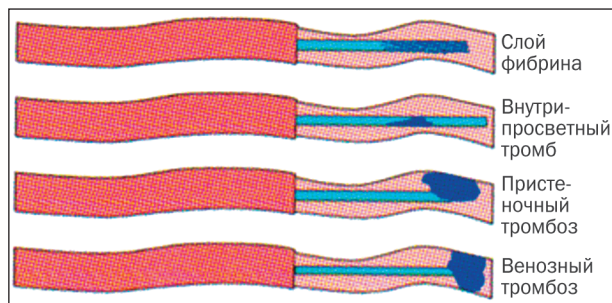


Рисунок 1.1. Типы тромботической окклюзии сосуда, ассоциированные с катетеризацией [30]

Таблица 1.1. Основные врожденные и приобретенные факторы риска ВТЭ

Врожденные
Дефицит антитромбина III
Дисфибриногенемия
Увеличение уровня фактора VIII
Мутация фактора V Leiden
Гипергомоцистеинемия
Дефицит протеина C или S
Мутация гена протромбина
Приобретенные
Длительные путешествия на самолете
Антифосфолипидный синдром
ИМТ > 30
Рак или противораковое лечение
Сердечно-сосудистые факторы риска (курение, гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет)
Гепарининдуцированная тромбоцитопения
Иммобилизация
Установка центрального венозного катетера или водителя ритма
Воспалительные заболевания кишечника
Терапевтические заболевания (сердечная недостаточность, заболевание легких)
Миелопролиферативные расстройства
Беременность, прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия
Наличие кава-фильтра в системе нижней полой вены
Предыдущие эпизоды ВТЭ
Операция
Травма

5 мг) в два раза возрастает риск ТЭЛА (отношение шансов (ОШ) 1,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–2,4), тогда как увеличение риска в 10 раз наблюдалось при применении высокой дозы глюкокортикоидов (преднизолон 30 мг) (ОШ 9,6; 95% ДИ 4,3–20,5). При стратификации по продолжительности и дозе глюкокортикоидов показан самый высокий риск ТЭЛА у недавно начавших применять гормоны по сравнению с теми, кто использует их длительно, независимо от дозы. Эта гипотеза требует подтверждения в будущих исследованиях.

Нельзя забывать, что на риск ВТЭ могут влиять такие внешние факторы, как метеорологические условия: была обнаружена статистически значимая обратная корреляция между атмосферным давлением и температурой и числом всех случаев ТЭЛА в исследовании Inal и соавт. [29].

Профилактика и лечение ВТЭ в разных группах больных будут подробнее рассмотрены в соответствующих разделах.

1.2. Тромбофилии

Тромбофилии представляют собой дисбаланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови с преобладанием первой, что приводит к развитию тромбозов и тромбоэмболий. Согласно классическому определению, к тромбофили-

ям относятся различные нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов и ишемией органов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии [30]. Выделено большое число первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретенных, симптоматических) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу. Дифференциальная диагностика этих форм патологии принципиально важна, поскольку при разных видах тромбофилий, несмотря на подчас очень сходные клинические проявления, требуется применение различных методов профилактики и лечения.

Наследственные состояния включают мутацию фактора V Leiden (R506Q) (средняя распространенность в популяции 5 %; отношение рисков (ОР) первого венозного тромбоза по сравнению с популяцией в целом — 5–7), мутацию гена протромбина (G20210A) (2 %; ОР 2–3), дефицит антитромбина (АТ) (0,04 %; ОР 15–20), протеина С (0,3 %; ОР 15–20) и дефицит протеина S (0,3 %; ОР 15–20).

Кроме того, факторами риска тромбофилических осложнений являются хирургические вмешательства в зоне крупных венозных магистралей или сплетений (например, в области тазобедренного сустава, на органах малого таза), злокачественные опухоли, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, длительная иммобилизация, курение. Риск возрастает при беременности и в послеродовом периоде (2–3 месяца). Как фактор риска следует отметить также фармакотерапию многими лекарственными препаратами, прежде всего цитостатиками, глюкокортикостероидами, эстрогенами, оральными контрацептивами, причем последнее особенно актуально в сочетании с курением [31].

Тромбофилия играет огромную роль в заболевании ВТЭ. Так, за исключением ассоциированных с внутривенными катетерами и тромбозами, вызванными патологией сосудов, практически все случаи венозного тромбоземболизма связаны с тромбофилией. Риск ВТЭ у беременных женщин и в послеродовом периоде, а также риск повторных потерь плода значительно возрастает при приобретенной или врожденной тромбофилии [32]. Однако диагностика врожденных тромбофилий представляет большие сложности. Так, лейденовская мутация и мутация протромбина 20210 часто протекают длительное время бессимптомно.

Рекомендации по идентификации тромбофилии предполагают учет таких факторов: идиопатический или рецидивирующий тромбоземболизм; первый эпизод ВТЭ в молодом возрасте (≤ 40 лет); семейный анамнез ВТЭ, случаи тромбозов в нетипичных сосудистых областях (церебральные, печеночные, мезентериальные, почечные вены); неонатальная фульминантная пурпура или варфарининдуцированный некроз кожи [33]. При наличии двух или более состояний, а именно дефицита антитромбина, протеина С или S, лейденовской мутации, мутации протромбина 20210, вероятность тромбофилии очень большая [34].

Тромбофилия превалирует у пациентов с первым эпизодом тяжелой ВТЭ. Поскольку знания о врожденных тромбофилиях являются важными при оценке риска ВТЭ, особенно ее рецидивирования [35], эту патологию необходимо исключать у всех пациентов с рецидивирующей ВТЭ, а также у больных с ТЭЛА в возрасте младше 50 лет [36]. Вместе с тем у большинства пациентов с врожденной тромбофилией в семейном анамнезе нет случаев ВТЭ, общая инцидентность семейной тромбофилии среди всех случаев составляет всего 5 % [37], хотя наиболее частые проявления этой патологии — ТГВ и ТЭЛА [38]. Активный скрининг на тромбофилию у пациентов с ВТЭ и активным раком или другими факторами риска (травма, операция, госпитализация по поводу острого терапевтического заболевания, неврологические заболе-

вания и др.) является противоречивым, однако у всех пациентов с ТЭЛА необходимо проводить тестирование на наличие врожденной или приобретенной тромбофилии, но эту рекомендацию трудно выполнить даже в развитых странах [32], тем более это нереально в условиях Украины.

Несмотря на то что в задачу данной работы не входит подробная характеристика тромбофилий (отсылаем читателя к специальным руководствам, например [32]), справочные данные об основных видах врожденной тромбофилии мы представим.

1.2.1. Отдельные виды врожденных тромбофилий

Согласно Wells и соавт. [25], к важным врожденным факторам риска ВТЭ относятся дефицит антитромбина III, дисфибриногенемия, увеличение уровня фактора VIII, мутация фактора V Leiden (лейденская мутация), гипергомоцистеинемия (ГГЦ), дефицит протеина С или S, мутация гена протромбина.

1.2.1.1. Дефицит антитромбина

АТ — одноцепочечный плазменный гликопротеин (464-аминокислотный предшественник с 32-аминокислотным сигнальным пептидом; естественная молекула — 432 аминокислотных остатка; молекулярный вес 58 кДа; концентрация в плазме 2,5 мкмоль/л; синтезируется печенью) [45]. АТ является ингибитором сериновой протеазы и действует как псевдосубстрат, ингибирующий факторы свертывания Па (тромбина), IXa, Xa, XIa, XIIa, обеспечивая до 75 % всей антикоагулянтной активности плазмы крови. Ингибирующая активность АТ увеличивается в 1000–2000 раз под влиянием гликозаминогликана (гепарина). Период полужизни 60–70 ч. Комплекс «тромбин — антитромбин» метаболизируется в печени [46].

Ген АТ (SERPINC1) локализуется в длинной ветви хромосомы 1 (1q23-q25.1). Врожденный дефицит АТ является аутосомно-доминантным заболеванием с инцидентностью от 70 до 160 случаев на 100 000. АТ имеет 2 больших активных функциональных сайта: реактивный сайт и гепаринсвязанный сайт локализируются на N-терминали молекулы.

Нормальный уровень АТIII составляет 85–110 %, у беременных — 75–100 %. Нижняя граница концентрации АТIII изменчива, что требует учета не только его уровня, но и клинической картины. При уменьшении уровня АТIII ниже 30 % пациентов погибает от тромбозов.

Врожденный дефицит АТ может быть классифицирован в двух общих категориях. Более 200 определенных мутаций уже идентифицировано [47]. Тип I дефицита характеризуется конкордантной редукцией функций АТ (активности и уровня протеина) на 50 % от нормы. При типе II дефицита уровень АТ антигена нормальный, но активность редуцирована в результате дисфункции протеина. В свою очередь, эти типы делятся на три подтипа в зависимости от генетических дефектов: Па мутация влияет на сайт АТ-активности; Пб мутация включает гепаринсвязанный сайт; тип Пс — плеiotропную группу из 11 определенных мутаций возле АТ «реактивной дыры». Гомозиготные I и Па мутации являются эмбрионально летальными (гибель от тромбоэмболических осложнений), а гетерозиготные типы I и Па ассоциируются с более высоким превалированием тромбозов, чем гетерозиготная Пб мутация. Хотя последний тип мутации не является эмбрионально летальным, он ассоциируется с венозными и артериальными тромбозами [48]. Пс мутация характеризуется редукцией уровня плазменного антигена, возможно, вызванного снижением синтеза и секреции, а также усилением катаболизма [32].

К возможным приобретенным причинам снижения уровня АТ относятся нарушение его синтеза (болезни печени, нарушения питания, воспалительные заболевания

кишечника, ожоги) и увеличение потребления (острый тромбоз, терапия гепарином, синдром ДВС, сепсис, гемолитическая трансфузионная реакция, онкологический процесс, терапия L-аспарагиназой, потери альбумина) [49]. Однако у всех пациентов со сниженным уровнем АТ необходимо исключать врожденный дефицит АТ.

Гетерозиготность дефицита АТ может быть обнаружена приблизительно у 4 % семей с врожденной тромбофилией и у 1 % пациентов с эпизодом ТГВ [50].

При низкой активности АТIII отсутствуют изменения основных коагулологических тестов, а введение гепарина не приводит к характерному увеличению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Лечение нефракционированным гепарином (НФГ) при дефиците АТIII малоэффективно, поскольку механизм действия гепарина основан на взаимодействии со специфическими катионными участками АТIII за счет значительного отрицательного заряда, что приводит к изменению конформации молекулы АТIII, при котором инактивируются факторы свертывания (II, IX, X, XI, XII), калликреин, сериновые протеазы. При назначении нефракционированного гепарина пациентам с дефицитом АТIII возможны гепаринорезистентность и гепарининдуцированные тромбозы. Тромбофилия у пациентов с дефицитом антитромбина III требует лечения, для которого используют свежезамороженную плазму (источник АТIII) и низкомолекулярные гепарины, механизм действия которых в большей степени основан на анти-Ха-факторной активности.

1.2.1.2. Дефицит протеина С

Протеин С — зависимый от витамина К плазменный гликопротеин, синтезируемый в печени как одноцепочечная молекула с молекулярным весом 62 кДа [45]. Концентрация протеина С в плазме составляет 65 нмоль/л, что в 100 раз ниже, чем концентрация АТ (2,5 мкмоль/л). Период полувыведения 6–7 часов.

Протеин С является зимогеновым предшественником сериновой протеазы активированного протеина С. Протеин С связывается с Arg169-Leu170 тромбин-протромбиновым комплексом на поверхности эндотелия (на рецепторах протеина С) с образованием активированного протеина С. Активированный протеин С (с фосфолипидом, кальцием и с протеином S и фактором V) действует как потенциальный антикоагулянт, который инактивирует факторы VIIIa-Va [51], а также снижает скорость генерирования тромбина [52]. Активированный протеин С инактивируется ингибитором α -протеиназы и α_2 -макроглобулином. Ген протеина С (PROC) локализуется на длинной ветви хромосомы 2 (2q13-q14).

Врожденный дефицит протеина С является аутосомно-доминантным расстройством, сейчас идентифицировано 160 уникальных мутаций в гене PROC. Инцидентность дефицита протеина С колеблется от 200 до 400 на 100 000 [53]. Выделяют 2 подтипа: тип 1 включает конкордантную редукцию активности протеина С и уровня антигена, составляет до 75 % всех случаев врожденного дефицита протеина С. Приблизительно 60 % случаев дефицита типа 1 сопровождаются мутациями, которые обуславливают снижение синтеза протеина С или его внутриклеточную деградацию. Тип 2 врожденного дефицита протеина С заключается в мутации, которая приводит к синтезу дисфункционального протеина С, — его активность в плазме снижается, при этом уровень антигена в плазме остается нормальным [32].

Физиологический уровень протеина С в плазме находится в промежутке от 70 до 140 % и зависит от возраста. Так, у новорожденных он составляет всего 20–40 % от такового у взрослых [54]. У взрослых уровень протеина С в плазме возрастает на 4 % каждые 10 лет жизни [55]. От пола уровень не зависит, но повышается у женщин после менопаузы. Причиной дефицита протеина С могут быть снижение его синтеза или посттрансляционная модификация (болезни печени, дефицит витамина К, тера-

пия варфарином) либо увеличение потребления (острый тромбоз, синдром ДВС, сепсис, нарушение функции почек, послеоперационное состояние, ОРДС, рак желудка, массивное кровотечение) [56]. Острую форму дефицита протеина С часто диагностируют при фульминантной пурпуре и синдроме ДВС у пациентов с острой менингококцемией [48]. У пациентов, принимающих варфарин, подозрение на врожденный дефицит может возникнуть, если активность этого фактора дискордантно снижается по сравнению с активностью фактора VII, и диагностика представляет трудности.

1.2.1.3. Дефицит протеина S

Протеин S является зависимым от витамина K гликопротеином с молекулярным весом 70 кДа. Синтезируется преимущественно в печени, но также эндотелиоцитами, мегакариоцитами и клетками Лейдига в яичках [57]. Протеин S — неферментный кофактор активированного протеина C, участвующего в инактивации факторов свертывания VIIIa и Va. Кроме этого, протеин S может активировать зависимую от протеина C антикоагулянтную активность путем прямого связывания и ингибирования фактора VIIIa, Va и Xa. Приблизительно 60–70 % плазменного протеина S связаны с комплементным регуляторным протеином и находятся в неактивном состоянии. Плазменная концентрация оставшегося циркулирующего протеина S составляет 150 нмоль/л с периодом полувыведения 96 часов.

Ген протеина S локализуется в короткой ветви хромосомы 3 (3p11.1-3p11.2). Врожденный дефицит протеина S наследуется по аутосомно-доминантному типу. Инцидентность в нормальной популяции составляет 200 на 100 000 населения [32]. Дефицит протеина S подразделяют на 3 фенотипа, при всех трех активность протеина S редуцируется.

У новорожденных уровень протеина S в плазме составляет приблизительно 35 % от уровня у взрослых людей и увеличивается до окончательного к возрасту 1 год [57]. Уровень протеина S ниже у женщин в период предменопаузы. С возрастом он увеличивается и у мужчин, и у женщин. Снижается при дефиците витамина K, приеме варфарина и других антикоагулянтов, болезнях печени, сепсисе, остром тромбозе, синдроме ДВС, ВИЧ-инфекции, терапии L-аспарагиназой, приеме оральных контрацептивов, беременности, лечении эстрогенами. Активность протеина S в плазме может быть результатом снижения уровня свободного протеина S в плазме при избыточной потере его с мочой и усиления связи с белком [32].

1.2.1.4. Дефицит ингибитора пути тканевого фактора

Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) (молекулярный вес 32 кДа) относится к плазменным протеинам — естественным антикоагулянтам, ингибиторам протеазы типа Кунитца факторов свертываемости Xa и каталитической активности тканевого фактора/фактора VIIa [58].

Ген ИПТФ располагается в короткой ветви хромосомы 2 (q32). Распределяется ИПТФ во внутрисосудистом комплексе. Большая часть ИПТФ (до 60 %) в норме связана с эндотелием, после инъекции гепарина этот комплекс включается в циркуляцию [59]. Плазма содержит незначительное количество (20–30 %) внутрисосудистого ИПТФ, который связан с липопротеинами [60]. Определение ИПТФ является сложным. Считается, что он увеличивается с возрастом и зависит от гормонального фона [61]. Уровень в плазме ИПТФ снижается у женщин, принимающих оральные контрацептивы, у женщин в период предменопаузы он ниже, чем у женщин в период постменопаузы и у мужчин [62].

Мыши с заблокированным ИПТФ умирают от тромбозов [63]. Применение рекомбинантного ИПТФ оказывает протективный эффект в экспериментальной модели

синдрома ДВС и венозного тромбоза у животных [64]. При гормональной терапии плазменный уровень ИПТФ уменьшается на 30–50 %, риск тромбоза может увеличиваться при терапии эстрогенами [65]. Если уровень ИПТФ ниже 10-го перцентиля, значительно повышается риск ТГВ [62], у пациентов с ВТЭ отмечается низкий уровень ИПТФ [66].

К другим естественным антикоагулянтам относятся протеин Z, кофактор гепарина II, которые также являются ингибиторами протеаз, при их дефиците увеличивается риск ВТЭ [67].

1.2.1.5. Лейденовская мутация (мутация фактора V Leiden)

Лейденовская мутация — наиболее частая генетическая причина тромбофилии у европейского населения. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Распространенность в Европе в среднем 3–8 %: в Швеции и Греции — 10–15 %, в Италии и Испании — 2–3 % (гетерозиготы). У женщин с таким генотипом в 4–8 раз возрастает риск плацентарных тромбозов, которые ассоциированы с гестозом, невынашиванием беременности, фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гибелью плода, задержкой развития плода, отслойкой плаценты [68]. Гомозиготы встречаются реже (около 1 : 1600), однако у них риск поздних осложнений беременности возрастает в 80 раз. В популяциях Азии и Африки эта мутация почти не встречается [69].

Мутация затрагивает плазменный фактор V свертывания крови (проакцелерин). Название связано с тем, что впервые эта аномалия была обнаружена при исследовании пациентов с наследственной тромбофилией в 1993 году в г. Лейдене (Нидерланды) [70].

Лейденовская мутация является примером одиночного нуклеотидного полиморфизма в гене F5, кодирующем гликопротеид (300 кДа), который расщепляется по Arg506 и Arg306 под действием активированного С-белка. Суть мутации (G-1691-A) состоит в том, что в положении 1691 гена гуаниловый нуклеотид замещается адениловым (CGA → САА). В результате в положении 506 фактора свертывания V вместо аргинина в полипептидную последовательность встраивается глутамин. Именно указанная позиция 506 важна для действия активированного протеина С на фактор V. Возникает резистентность к протеину С, не происходит деградация факторов Va и VIIIa, что ведет к тромбозам. Риск тромбозов сохраняется в течение всей жизни (особенно в старшем возрасте). Он повышается при курении, длительной иммобилизации, венозной недостаточности, сахарном диабете, а также беременности.

Диагностика лейденовской мутации в рутинной практике возможна путем определения АЧТВ без активированного гепарином протеина С и с ним. Отсутствие изменений АЧТВ после добавления активированного протеина С указывает на резистентность к нему, но она может быть также связана с антифосфолипидным синдромом (АФС), коррекция которого имеет особенности. Поэтому важна точная диагностика лейденовской мутации с использованием генетических методов (определение генотипа с помощью полимеразной цепной реакции при исследовании ДНК лейкоцитов цельной крови пациента, доступная в современных условиях).

Специфическое лечение этой формы тромбофилии отсутствует. Для лечения острых тромбозов применяется гепаринотерапия.

1.3. Увеличение в плазме уровня прокоагулянтов

1.3.1. Повышение уровня фибриногена (фактора свертывания I)

Фибриноген (фактор свертывания I) — растворимый гликопротеин с молекулярным весом 340 кДа, синтезируется в печени [71]. Растворимый фибрин-мономер сам

по себе превращается в растворимый фибрин-полимер, который под воздействием фактора XIIIa превращается в нерастворимую форму фибрина. Увеличение уровня фибриногена в плазме может приводить к формированию тромба в условиях взаимодействия тромбоцитов с тромбоцитарными рецепторами гликопротеинов IIb/IIIa. При этом повышается вязкость плазмы с образованием сети менее пористого фибрина и угнетением фибринолиза [72].

По данным Nagt и соавт. [73], гиперфибриногенемия является маркером провоспалительных состояний, а также приводит к формированию тромба, но может поставить под сомнение стандартную профилактику ВТЭ гепаринами. Преклинические и клинические отношения между уровнями фибриногена и гиперкоагуляцией объясняют гиперфибриногенемию как потенциальный фактор резистентности к гепарину.

Увеличение уровня фибриногена в плазме тесно связано с инфарктом миокарда, инсультом и болезнью периферических артерий [74, 75]. В нескольких исследованиях повышение фибриногена больше 5 г/л тесно ассоциируется с ТГВ, также с возрастом растет уровень фибриногена, что, по-видимому, является одной из причин увеличения риска венозных тромбозов [32]. Однако вариабельность уровня фибриногена в плазме у отдельных людей и у одного человека в разные возрастные периоды является большой, поэтому для постановки диагноза гиперфибриногенемии необходимы серийные исследования уровня фибриногена.

1.3.2. Увеличение уровня протромбина (фактора II) — мутация протромбина 20210

Протромбин (фактор II) является зависимым от витамина К плазменным протеином, синтезируется в печени. В финальной стадии коагуляции с участием фактора Ха и комплекса протромбиназы (фактор Va плюс фосфолипид) происходит активация протромбина с образованием тромбина, который, в свою очередь, способствует превращению фибриногена в фибрин, а также активирует факторы свертываемости V, VIII, XI и XIII. Активность протромбина в норме составляет 70–130 % и пропорциональна концентрации протромбина в плазме [76].

Ген протромбина располагается в хромосоме 11. Мутация протромбина 20210 приводит к повышению уровня протромбина и увеличивает риск ВТЭ [77]. Примерно у 3–8 % пациентов с острой и у 13–20 % — с рецидивирующей ВТЭ можно обнаружить мутацию протромбина 20210. Чаще эту патологию можно наблюдать у людей с другими видами тромбофилий — дефицитом антитромбина, протеина С и S [78], а также у женщин с повторными выкидышами и патологическим течением беременности [79]. Мутация протромбина 20210 не ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда или инсульта у пожилых людей, но может повышать риск артериальных тромбозов у молодых людей с другими факторами тромбофилии (курение, гормональная терапия) [80].

1.3.3. Увеличение уровня тромбоцитов (тромбоцитемия, тромбоцитоз)

Тромбоцитоз определяется при уровне тромбоцитов в крови $> 450 \cdot 10^9/\text{л}$ [81]. Причины и частота тромбоцитемии представлены на рис. 1.2.

Причины тромбоцитоза могут быть разделены на 3 категории [81]: неклональные, реактивные или псевдореактивные и автономный клональный процесс.

Псевдотромбоцитопении обычно являются лабораторным артефактом, часто определяющимся при конкурентных заболеваниях. Это часто криоглобулинемия, циркулирующие фрагменты лейкомиических бластов, циркулирующие эритроцитарные тельца. В таких случаях в крови циркулируют [83]: нетромбоцитарные дериват-

ные массы, паразитарные или малярийные трофозоиты, бактерии или грибы, жировые частицы при гиперхиломикронемии, микросфероциты после ожогов, фрагменты гемолизированных эритроцитов, которые трудно дифференцировать, особенно по объему, с тромбоцитами.

Причинами первичного тромбоцитоза являются [83] хронические миелопролиферативные процессы: эссенциальная тромбоцитопения, истинная полицитемия, хроническая миелогенная лейкемия, агногенная миелоидная метаплазия/миелофиброз; миелодиспластический синдром; идиопатическая сидеробластная анемия.

Причинами реактивных или вторичных тромбоцитопений могут быть [83]: бактериальные инфекции или туберкулез, воспалительные заболевания, запущенный онкологический процесс, острая кровопотеря или гемолитическая анемия, постспленэктомический синдром, восстановление после химиотерапии, дефицит железа.

Врожденная тромбоцитопения является редким заболеванием и передается при гетерогенной генной мутации.

Осложнения тромбоцитемии

Первичный миелофиброз, который ассоциируется со значительным тромбоцитозом, редко осложняется гиперкоагуляцией и связанными с ней осложнениями. У пациентов с тромбоцитозом повышение уровня гематокрита может вызвать тром-

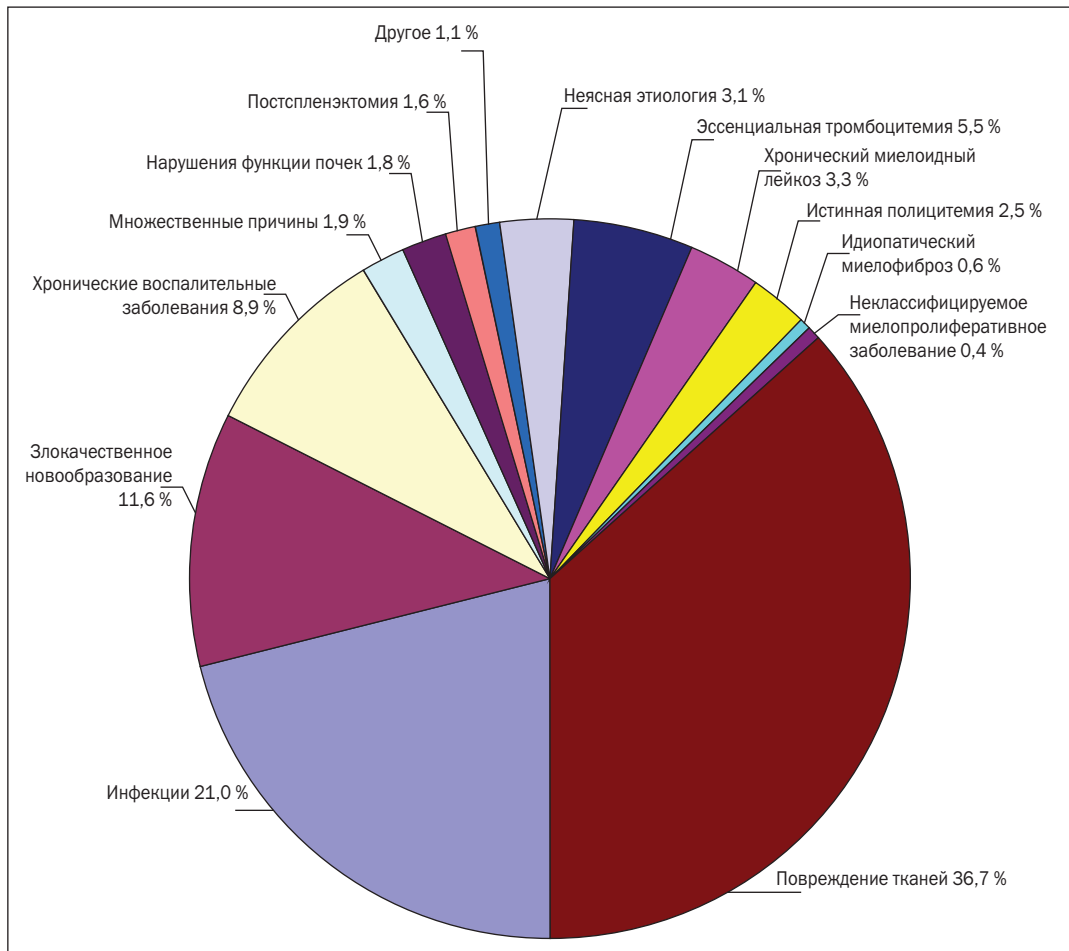


Рисунок 1.2. Причины и частота тромбоцитемии [82]

ботические осложнения или, наоборот, кровотечения. В литературе не доказана корреляция между количеством тромбоцитов и риском геморрагий или тромбозов [84]. Однако у пациентов с выраженным тромбоцитозом ($> 1000 \cdot 10^9$) существует высокий риск геморрагических и тромботических осложнений [85]. При этом доминируют артериальные тромбозы конечностей и головного мозга. Инцидентность серьезного тромбоза при эссенциальной тромбоцитопении достигает 25–30 % [86]. В анализе 11 ретроспективных клинических исследований, включавших 809 пациентов с эссенциальной тромбоцитопенией, частота тромбоземболических осложнений достигала 58 %, а геморрагических — 17 % [88]. Риск осложнений эссенциальной тромбоцитопении не зависит от повышения уровня тромбоцитов в крови [89]. Кроме этого, эссенциальная тромбоцитопения может трансформироваться в острую миелодидную лейкемию и другие злокачественные процессы.

Лечение эссенциальной тромбоцитопении

Должно быть индивидуальным, с учетом стратификации риска и клинического состояния больного. Для снижения количества тромбоцитов в крови обычно используют циторедукционную терапию, что значительно снижает риск тромбозов [81]. С этой целью применяют гидроксимочевину, анагрелид, рекомбинантный интерферон α .

1.3.4. Увеличение концентрации фактора свертывания VII, XIII и фактора Виллебранда

Гены факторов свертывания крови VII (проконвертина), XI (фактор Розенталя) и XIII (фибринстабилизирующий фактор Флетчера) в основном изучаются в группах больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом. В ряде исследований они рассматриваются при изучении гестоза [90].

Давно установлено, что повышение концентрации фактора VII ассоциируется с развитием острого инфаркта миокарда [91], что нашло подтверждение в исследованиях последних лет Northwick Park и PROCAM. Увеличение его уровня обнаружено у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), что связано с синдромом инсулинорезистентности. Также факт повышения активности фактора VII при СД2 был подтвержден в 6-летнем исследовании ARIC (the atherosclerosis risk in communities), концентрация активированного фактора VII у больных СД2 была на 6 % выше, чем у пациентов без диабета [96].

Фактор Виллебранда (vWF) продуцируется эндотелиоцитами и мегакариоцитами. Он представляет собой гликопротеин, участвующий в гемостазе, и существует в виде серии различных по размеру (от 500 тыс. до 20 млн Да) мультимеров, состоящих из многократно повторяющихся субъединиц (размером около 225 кДа). В этих субъединицах имеются домены связывания с гликопротеиновыми рецепторами GPIb-IX-V тромбоцитов, коллагеном, гепарином, VIII фактором свертывания крови. Ген, кодирующий синтез vWF, находится в коротком плече хромосомы 12. До 15 % циркулирующего в крови vWF находится в тромбоцитах. Повышение уровня фактора Виллебранда в крови ассоциировано с острым инфарктом миокарда, инсультом, заболеваниями сонных и периферических артерий [93]. Содержание этого фактора в крови возрастает при СД2 [94].

1.3.5. Гипергомоцистеинемия

Большое внимание в последнее время уделяется такому фактору риска ВТЭ, как гипергомоцистеинемия. Это повышение в крови содержания аминокислоты гомо-

цистеина, которая не входит в структуру белка, а является промежуточным продуктом обмена метионина.

Гомоцистеин — неустойчивая аминокислота, а ее уровень в крови взрослого человека составляет 9–11 мкмоль/л. Он быстро превращается в метионин или цистатион. Поскольку в этих процессах участвуют витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, их недостаток в организме может привести к замедлению преобразований гомоцистеина и накоплению его в крови.

Нормальное содержание гомоцистеина в плазме крови составляет 8,5–11 мкмоль/л. Уровень его в крови увеличивается с возрастом, особенно у мужчин. После менопаузы у женщин различия между полами нивелируются. Умеренная ГГЦ соответствует значениям 11,1–15 мкмоль/л, средняя — 15,1–10 мкмоль/л, высокая — более 20,1 мкмоль/л [95]. К настоящему времени накоплены сведения о значительной роли ГГЦ в патогенезе тромбофилий. Тромбофилия при ГГЦ развивается в результате повреждения сосудистой стенки со снижением активности NO, активации и гиперагрегации тромбоцитов в результате повышения уровня ТхА₂, а также гиперкоагуляции. И хотя гомоцистеин не является компонентом свертывающей системы крови, его влияние на процессы тромбообразования считается неоспоримым. Даже в небольших концентрациях гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим действием в отношении эндотелия, способен ингибировать циклооксигеназную активность в эндотелиоцитах, в результате чего уменьшается продукция простациклина и в то же время усиливается продукция тромбоксана А₂, соответственно, повышается агрегация тромбоцитов. Гипергомоцистеинемия сопровождается ростом продукции тканевого фактора, снижением активности антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена (ТАП). Следовательно, при таких условиях возникают выраженные протромботические изменения, которые позволили считать гипергомоцистеинемию наравне с гиперфибриногенемией мощным фактором риска тромбоза.

Речь идет о тромботических осложнениях при различных заболеваниях (ишемическая болезнь сердца, тромбоз глубоких и поверхностных вен, сонных артерий, болезнь Крона, некоторые психические заболевания, акушерская патология — привычное невынашивание беременности, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, дефекты нервной трубки у плода, плацентарная недостаточность, задержка роста плода). В аспекте акушерской патологии важно, что у беременных концентрация гомоцистеина в крови значительно (на 30–60 %) ниже, чем у небеременных, самые низкие его уровни отмечаются во II триместре [69].

ГГЦ — мультифакторная патология. К ее развитию могут приводить дефицит витаминов (фолиевая кислота, витамины В₁, В₆ и В₁₂), патология желудочно-кишечного тракта, почек, щитовидной железы, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Следует обратить внимание на роль антифолатных лекарственных препаратов, или антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, комбинированные сульфаниламидные препараты, содержащие триметоприм, антиковульсанты), а также метформина и холестирамина, нарушающих всасывание фолиевой кислоты, оральных контрацептивов, снижающих ее уровень в крови [95].

Достаточная концентрация активной формы фолиевой кислоты (тетрагидрофолиевой кислоты) необходима для превращения избытка гомоцистеина в метионин. Основной фермент фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктаза (methylenetetrahydrofolate reductase (МТНFR)), снижение активности которой приводит к накоплению гомоцистеина в организме. Избыток гомоцистеина оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, стимулирует тромбообразование, атеросклеротическое повреждение сосудистой стенки.

Особо необходимо отметить значение генетических аномалий в патогенезе ГПЦ (мутации в генах ферментов цистатион-В-синтетазы-СВ в МТНFR) [96].

Мутация МТНFR и сопутствующая ГПЦ обнаружены у 45 % обследованных женщин с привычной потерей беременности. Описано около двух десятков мутаций гена МТНFR, локализованного в первой хромосоме (1р36.3). Наиболее часто встречается миссенс-мутация МТНFRС677Т, при которой цитидиловый нуклеотид (С) в позиции 677 заменен на тимидиловый (Т), что приводит к замещению остатка аланина остатком валина в сайте связывания фолата. У гомозиготных носителей этой мутации отмечается термолабильность МТНFR и снижение активности фермента примерно до 35 % от среднего значения. В различных популяциях частота аллели МТНFRС677Т составляет от 5 % у чернокожих африканцев и аборигенов Австралии и Шри-Ланки до 20 % в азиатских и 32–40 % — в европейских популяциях, в которых на долю гомозигот приходится 10–12 %, а гетерозигот — около 40 %. Другой полиморфизм МТНFRA1298С в экзоне 7 приводит к замене остатка глутамина на остаток аланина, что сопровождается лишь незначительным снижением активности фермента. Гомозиготными носителями аллели МТНFR1298С являются в среднем около 10 % представителей всех популяций мира [69].

Гипергомоцистеинемия и определение концентрации фолатов в крови являются ранними прогностическими маркерами. Скрининг в группах риска, в том числе у беременных, пациентов пожилого возраста, важен для своевременной профилактики тромботических осложнений, снижения заболеваемости и смертности. Для лечения ГПЦ необходимы фолиевая кислота (обычно не менее 4 мг/сут), а также кофакторы — цианокобаламин и пиридоксин. Препарат ангиовит, созданный специально для коррекции ГПЦ, содержит 5 мг фолиевой кислоты, 4 мг витамина В₆ и 0,004 мг витамина В₁₂. Курс лечения составляет не менее 2 месяцев [95].

1.4. Антифосфолипидный синдром

Приобретенные тромбофилические состояния связаны с АФС, при котором образуются антифосфолипидные антитела (APLA) (1–5,6 %; ОР 3–10) [39, 40], что может увеличивать риск венозного и артериального тромбоза [41]. Однако нельзя исключить и наследственную природу АФС. Первичный АФС характеризуется спонтанным повышением APLA без связи с другими заболеваниями, что позволяет предполагать роль наследственного фактора. В частности, имеются данные о связи АФС с HLA-DR4, HLA-DR7, HLA-DRw53. Предполагаемыми патогенетическими механизмами АФС являются [42]:

— ингибирование эндогенных коагулянтов и фибринолитических механизмов (нарушение аннексина А5 антикоагулянтного пути; связь с регуляцией тромбина: увеличение образования тромбина, ингибирование дезактивации тромбина; связь с фибринолизом посредством аннексина А2, β2-гликопротеина I, ингибирование активности протеина С);

— нарушение активности эндотелиальных клеток, тромбоцитов каскада комплемента.

Сиднеевские критерии для диагностики АФС [43]

Клинические критерии

— Сосудистый тромбоз (один или более эпизодов артериального, венозного или капиллярного тромбоза; может не определяться воспаление сосудистой стенки).

— Плацентарная недостаточность при беременности (три или более спонтанных выкидыша в анамнезе в сроки до 22 недель беременности, один или более случаев потери плода после 10 недель беременности, эпизоды преэклампсии, преждевременных родов, отслойки плаценты, нарушение внутриутробного роста плода или олигогидроамнион).

Лабораторные критерии

— Средний или высокий титр антикардиолипидных или анти- β_2 -гликопротеин-1-иммуноглобулиновых G- и/или M-антител, определяемый с помощью иммуносорбентной пробы.

— Определение в плазме крови АPLA в двух или более анализах за 12 недель.

Клинически АФС может проявляться системным тромбозом: у 59 % пациентов возникает венозный тромбоз, у 28 % — артериальный, у 13 % — оба типа. Наиболее часто АФС манифестирует ТГВ, но также тромбозом других вен и ТЭЛА. АФС может проявляться неврологической, сердечно-сосудистой, гематологической, легочной, почечной, дерматологической, абдоминальной и другой симптоматикой, а также патологическим течением беременности. Может протекать бессимптомно [42].

Лечение у пациентов с АФС заключается в длительном применении варфарина, с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2–3, при остром инфаркте миокарда — даже в диапазоне 3–4, или его комбинации с аспирином [44]. В качестве неантикоагулянтной терапии для лечения АФС рекомендуют антималарийный препарат гидрохлорохин, кортикостероиды и плазмаферез [42].

Список литературы

1. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. К.: Здоров'я, 1989. 240 с.
2. Tan S.Y., Brown J. Rudolph Virchow (1821–1902): «pope of pathology» // Singapore Med. J. 2006; 47(7): 567-568; <http://www.sma.org.sg/smj/4707/4707ms1.pdf>
3. Wille-Jorgensen P., Jorgensen L.N., Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis // Thromb. Haemost. 2005; 93: 236.
4. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // Ann. Intern. Med. 2007; 146(3): 204-210.
5. Stain M., Schonauer V., Minar E. et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease // J. Thrombosis and Haemostasis. 2005; 3: 2671.
6. Meissner M.H., Wakefield T.W., Ascher E. et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma // J. Vasc. Surg. 2007; 46 (Suppl. S): 25S-53S.
7. Tormene D., Simioni P., Prandoni P. et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children // Blood. 2002; 100: 2403-2405.
8. Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism // Blood. 2014; 123(12): 1794-1801.
9. Rogers M.A., Levine D.A., Blumberg N., Flanders S.A., Chopra V., Langa K.M. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism // Circulation. 2012; 125(17): 2092-2099.
10. Ku G.H., White R.H., Chew H.K., Harvey D.J., Zhou H., Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival // Blood. 2009; 113(17): 3911-3917.
11. Gussoni G., Frasson S., La Regina M., Di Micco P., Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry // Thromb. Res. 2013; 131(1): 24-30.
12. Blanco-Molina A., Rota L.L., Di Micco P., Brenner B., Trujillo-Santos J., Ruiz-Gamietea A., Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use // Thromb. Haemost. 2010; 103(2): 306-311.
13. Dijk F.N., Curtin J., Lord D., Fitzgerald D.A. Pulmonary embolism in children // Paediatr. Respir. Rev. 2012; 13(2): 112-122.
14. Piazza G., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach // Circulation. 2010; 121(19): 2146-2150.