

Тромбо- Эмболия Легочных Артерий

как лечить
и предотвращать

Под редакцией

А.И. КИРИЕНКО

А.М. ЧЕРНЯВСКОГО

В.В. АНДРИЯШКИНА



МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редакторов.....	12
Список сокращений	13
Глава 1. Что такое тромбоэмболия легочных артерий, когда она возникает и к чему приводит (С.М. Юмин, А.П. Ракша, В.Е. Васильев, Н.М. Воробьёва, Е.П. Панченко, З.Б. Хасанова, Б.Б. Орлов, М.А. Чумакова)	15
Как часто встречается тромбоэмболия легочных артерий.....	16
Патогенез гемодинамических расстройств.....	18
Последствия легочной артериальной окклюзии.....	20
Источники тромбоэмболии легочных артерий.....	23
Факторы риска венозного тромбоза и тромбоэмболии легочных артерий.....	25
Роль наследственных тромбофилий в возникновении и рецидивировании тромбоэмболии легочных артерий.....	26
Глава 2. Надежная диагностика – необходимый компонент лечения легочной эмболии (С.Г. Гаврилов, А.В. Миронов, М.Ю. Гиляров, Н.А. Бабакова, Д.А. Чуриков, Ф.С. Устинов, Н.Н. Познякова, А.В. Каракин, Г.Э. Шустрова, Н.М. Воробьёва)	38
Клиническая вероятность тромбоэмболии легочных артерий.....	39
Диагностика тромбоэмболии легочных артерий с точки зрения кардиолога	41

Оглавление

Дифференциальный диагноз.....	46
Лабораторная диагностика.....	49
Определение локализации и объема поражения легочного сосудистого русла	53
Оценка гемодинамических расстройств.....	61
Установление источника эмболизации	66
Выявление тромбофилий	69
Диагностические алгоритмы	74
Глава 3. Как выбрать рациональный способ лечения тромбоэмболии легочных артерий (В.В. Андрияшкин, И.С. Лебедев, А.О. Вирганский, Б.Б. Орлов, А.И. Кириенко)	80
Глава 4. Антикоагулянтная терапия – основа лечения и профилактики венозных тромбоэмбологических осложнений (Е.И. Селивёрстов, Л.Л. Гусев, В.А. Мамадумаров)	85
Терапия острого состояния. Парентеральные антикоагулянты.....	86
Фармакопрофилактика рецидива венозных тромбоэмбологических осложнений.....	89
Регламент лечебных мероприятий	99
Осложнения антикоагулянтной терапии.....	101
Глава 5. Тромболизис – необходимая часть лечебных мероприятий при массивной тромбоэмболии легочных артерий (А.И. Кириенко, М.Ю. Гиляров, А.В. Миронов, Б.Б. Орлов, А.О. Вирганский)	106
Механизмы действия и свойства тромболитиков.....	107
Показания к лечебному тромболизису	108
Методы тромболитической терапии.....	116
Особенности терапии в различных клинических ситуациях.....	118
Глава 6. Оперативные вмешательства для лечения и предотвращения тромбоэмболии легочных артерий (А.А. Карпенко, В.В. Андрияшкин, Е.С. Ан, А.В. Балашов, Д.А. Сон, И.С. Лебедев, А.И. Кириенко)	123
Хирургическое лечение массивной тромбоэмболии легочных артерий.....	123
Хирургическое предотвращение тромбоэмболии легочных артерий и ее рецидива	134

Глава 1

ЧТО ТАКОЕ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ, КОГДА ОНА ВОЗНИКАЕТ И К ЧЕМУ ПРИВОДИТ

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) — острое сосудистое заболевание, характеризующееся закупоркой артерий малого круга кровообращения тромбами — эмболами, мигрировавшими с током крови.

Классификация ТЭЛА (В.С. Савельев и соавт., 2014, с изменениями)

1. **Локализация и объем поражения (выключение легочного кровотока в %):**

- «мелкая» — субсегментарные и сегментарные артерии ($< 30\%$);
- *субмассивная* — долевые артерии ($< 60\%$);
- *массивная* — главные легочные артерии (ЛА) — $\geq 60\%$.

2. **Гемодинамические расстройства:**

- *отсутствуют* (нет легочной гипертензии — $P_{\text{сист.}}$ в легочной артерии < 30 мм рт. ст.);
- *умеренные* (легочная гипертензия — $P_{\text{сист.}}$ в легочной артерии ≤ 50 мм рт. ст.);
- *выраженные* (артериальная гипотензия либо значительная легочная гипертензия — $P_{\text{сист.}} > 50$ мм рт. ст. + дилатация правых отделов сердца).

3. **Осложнения:**

- *инфаркт легкого/инфарктная пневмония;*
- *парадоксальная эмболия* артерий большого круга кровообращения;
- *хроническая легочная гипертензия.*

В соответствии с локализацией поражения и, что более важно, нарушениями кардиогемодинамики различают массивную, субмассивную и «мелкую» ТЭЛА. Массивная тромбоэмболия (рис. 1.1, см. вклейку) характеризуется поражением легочного ствола, правой и/или левой легочных артерий (центральной локализацией), что обычно приводит к существенному повышению нагрузки на правые отделы сердца с возможным развитием острой правожелудочковой недостаточности. Вместе с тем возможно наличие пристеночных довольно протяженных тромбоэмболов в главных легочных артериях, которое не сопровождается значительным затруднением кровотока в малом круге кровообращения и не приводит к существенным гемодинамическим расстройствам. Достаточно реальна и противоположная ситуация, когда множественные эмболы в долевых и сегментарных сосудах легких способны вызвать значительную легочную гипертензию. Но, как правило, тромбоэмболия ветвей легочных артерий (долевых, сегментарных и субсегментарных) не сопровождается серьезными нарушениями кардиогемодинамики. В реальной клинической практике у одного и того же больного часто регистрируют эмболическое поражение как центральных, так и периферических легочных артерий, что сопровождается различными нарушениями легочного кровотока и гемодинамики, зависящими от суммарной распространенности эмболической окклюзии. Это обусловлено повторной ТЭЛА или фрагментацией большого тромба — эмболя в правых отделах сердца.

КАК ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Точных эпидемиологических данных по России пока нет. Заболеваемость ТЭЛА эксперты оценивают примерно в 60–70 случаев на 100 000 населения в год, при этом распространенность тромбоза глубоких вен (ТГВ), который служит основным источником этого патологического состояния, составляет примерно 124 на 100 000 населения. Согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению, заболеваемость ТГВ и ТЭЛА находится на уровне 0,5–1,0 в расчете на 1000 жителей в год. В действительности эти цифры существенно выше, поскольку венозный тром-

боз и ТЭЛА могут протекать бессимптомно или малосимптомно. Исследования результатов аутопсий свидетельствуют, что легочную тромбоэмболию прижизненно диагностируют лишь в 30–45% случаев.

Считается, что от ТЭЛА умирает 1% больных, которые госпитализируются в различные стационары, и 10% летальности госпитальных больных обусловлены этим патологическим состоянием. Данные по Москве, приведенные в табл. 1.1, показывают, что около 8% людей умирают от ТЭЛА как в домашних, так и в больничных условиях.

Таблица 1.1
ТЭЛА как причина летальных исходов

Исследуемый контингент	Количество вскрытий	ТЭЛА – непосредственная причина смерти
Умершие дома (Москва, 2013 г.)*	12 659	965 (7,62%)
Умершие в стационарах (Москва, 2013 г.)*	31 275	2580 (8,25%)
Умершие в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (Москва, 2013 г.)**	2051	241 (11,8%)

* Данные организационно-методического отдела Департамента здравоохранения Москвы.

** Данные патолого-анатомического отделения ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Таблица 1.2
Доля летальных исходов от ТЭЛА, %

Отделения больницы	1976–1979 гг.	2011–2013 гг.
Урология	7,1	12,2
Терапия	7,2%	11,8
Абдоминальная хирургия	8,3	9,7
Неврология	10,4	14,4
Гинекология	11,2	19,4
Хирургия (+сосудистая)	—	43,8
Травматология	29,8	47,1

Несмотря на существенное снижение общей госпитальной летальности, относительная частота смертельной легочной эм-

болии в последние десятилетия возросла (табл. 1.2). Это связано с общим постарением населения, более частым проведением обширных онкологических, травматологических и ангиохирургических вмешательств и, по-видимому, более широким распространением тромбофилических состояний.

ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Основным гемодинамическим нарушением, определяющим тяжесть ТЭЛА, представляется гипертензия в малом круге кровообращения. Увеличение сопротивления легочного артериального русла вследствие массивного эмболического поражения приводит к резкому увеличению постнагрузки на правый желудочек (ПЖ) и несвойственному ему в норме запредельному усилению функциональной активности. Степень выраженности и характер гемодинамических расстройств зависят от объема эмболического поражения малого круга и исходного функционального состояния сердечно-сосудистой системы (кардиального резерва), а также возможностей адаптации дыхательной и нейрогуморальной систем. Даже распространенное эмболическое поражение артериального русла легких может сопровождаться умеренными гемодинамическими нарушениями. Считается, что пациентам, не имеющим в анамнезе сердечно-легочной патологии, для развития легочной гипертензии необходима обструкция от 30 до 50% объема легочного артериального русла. Напротив, на фоне хронических заболеваний сердца и легких даже незначительного препятствия в малом круге кровообращения достаточно для повышения давления в малом круге. Доказанное в экспериментах влияние рефлекторных и гуморальных механизмов вазоконстрикции не считают клинически значимыми, поскольку такие реакции свойственны артериолярной эмболии.

Морфологическим признаком перегрузки правых отделов сердца в условиях острой легочной гипертензии служит дилатация полостей, которая в конечном счете может закончиться правожелудочковой недостаточностью при истощении его компенсаторных возможностей. Остановка кровообращения (внезапная смерть) развивается по механизму электромеханической диссоциации или асистолии, когда сопротивление в малом круге

(постнагрузка) превышает тот максимальный уровень, при котором ПЖ еще может обеспечивать адекватный минутный объем. Менее выраженные расстройства кардиогемодинамики проявляются снижением сердечного выброса (левого желудочка, равно как и правого), диастолической дисфункцией левого желудочка, обусловленной выраженной дилатацией правого с выбуханием межжелудочковой перегородки (желудочковая взаимозависимость). Клинически при таких гемодинамических нарушениях развиваются коллапс (синкопальное состояние), артериальная гипотензия или кардиогенный шок. Повышение давления в правых полостях сердца может приводить к субэндокардиальной ишемии ПЖ или его инфаркту, которые особенно часто наблюдаются при атеросклерозе коронарных артерий.

У больных, переживших начальный период массивной ТЭЛА, путем стимуляции симпатической нервной системы активируются компенсационные механизмы. Активация интропной и хронотропной функций сердца наряду с механизмом Франка–Старлинга обеспечивают гипертензию малого круга, которая имеет важнейшее значение в поддержании легочного и, соответственно, системного кровообращения. Вместе с вазоконстрикцией в большом круге кровообращения (централизация гемодинамики) эти механизмы могут поддерживать приемлемые параметры системного артериального кровотока и, соответственно, перфузии жизненно важных органов. Негипертрофированный ПЖ здорового человека, подвергшийся резкой перегрузке, не может развить и поддерживать среднее давление в легочных артериях более 40 мм рт. ст. Величина систолического давления у больных, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, в правом желудочке никогда не превышает 70 мм рт. ст.

Массивное эмболическое поражение легочных артерий сопровождается существенными нарушениями газообмена. Развитие дыхательной недостаточности определяется несколькими механизмами: вентиляционно-перфузионным дисбалансом, шунтированием крови и значительным ускорением легочного кровотока. За счет вентилируемых, но не перфузируемых участков паренхимы легких увеличивается функциональное мертвое пространство. Кроме того, в условиях эмболического поражения артерий малого круга объем крови, изгоняемый ПЖ, направ-

ляется в сосуды, оставшиеся открытыми, возрастает линейная скорость кровотока, что приводит к укорочению необходимого для оксигенации «контактного времени». Возникает эффект право-левого шунта. Наряду с этим примерно у трети больных с массивной ТЭЛА начинает функционировать открытое овальное окно. Такое шунтирование крови становится возможным в условиях возникновения обратного градиента давления между предсердиями (в норме давление в левом предсердии выше, поэтому овальное окно прикрыто складкой эндокарда). Функционирующее открытое овальное окно, обеспечивая право-левый шunt на уровне предсердий, с одной стороны, предотвращает необратимую дилатацию правых отделов и асистолию, но с другой — усугубляет гипоксемию и создает возможность для парадоксальной эмболии артерий большого круга кровообращения.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ

В настоящее время в общей структуре причин внезапной смерти ТЭЛА уверенно занимает третье место после таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и инсульт. До 10% пациентов с массивной ТЭЛА умирают внезапно; два из трех — в течение первых 2 ч от начала заболевания. Ранняя диагностика имеет решающее значение. В отсутствие лечения летальность может достигать 30%, тогда как своевременная постановка диагноза и адекватное лечение позволяют добиться снижения этого показателя в общей сложности до 8%. Показатели летальности в разных клинических ситуациях представлены в табл. 1.3.

Только в США от легочной тромбоэмболии ежегодно умирает до 300 000 человек. В странах, сопоставимых по численности населения с Российской Федерацией, смертность от венозной тромбоэмбологической патологии достигает 50 000–100 000 случаев в год. Эти цифры значительно превышают число погибших в транспортных катастрофах, в криминальных и региональных военных конфликтах, вместе взятых.

Судить об истинной частоте ТЭЛА достаточно сложно, так как во многих случаях она остается не диагностированной. Даже массивную легочную тромбоэмболию при жизни выявляют толь-

ко у $\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$ больных. Клиническая картина заболевания неспецифична, именно поэтому постановка диагноза представляется непростой задачей.

Таблица 1.3
Летальность при ТЭЛА, по данным Европейских исследований (Laporte S., 2008)

Категория пациентов	Летальность
В общей популяции	11,4% в течение 2 нед. 17,4% в течение 3 мес.
При массивной ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none"> • в целом • при проведении лечения • с кардиогенным шоком • с реанимацией От 18 до 65% Около 20% От 25 до 30% 65%
При субмассивной ТЭЛА	От 5 до 25%
При ТЭЛА с мобильным тромбом в правых камерах сердца	На уровне 27%
При ТЭЛА мелких ветвей	До 1%

Для практической деятельности очень важно понимать, что фактор механической обструкции легочных артерий является ведущим в патогенезе гемодинамических расстройств (см. табл. 1.3). Эта закономерность должна быть определяющей при выборе лечебных мероприятий, направленных на восстановление проходимости легочных артерий. До настоящего времени во врачебной среде существует ошибочное мнение, что при развитии массивной ТЭЛА фатальный исход неизбежен, поскольку многие больные умирают внезапно. Но, как правило, состояние большинства таких пациентов отягощено сопутствующей патологией. Остальные, исходно здоровые в гемодинамическом плане люди молодого и среднего возраста, обычно переживают этот срок, хотя часть из них и может погибнуть в течение первых двух-трех суток с момента эмболии. Достаточно часто (более чем в 70% случаев) причиной смерти становится не первичный эмболический эпизод, а **рецидив ТЭЛА**. В связи с этим предотвращение повторной легочной эмболии следует рассматривать в качестве одной из важнейших лечебных задач. Таким образом, в большинстве случаев даже при развившейся тромбоэмболии

врачи имеют достаточно времени для проведения экстренных диагностических и лечебных мероприятий, которые могут обеспечить **выздоровление пациентов**.

Инфаркт легкого и инфарктная пневмония (рис. 1.2, см. вклейку) далеко не всегда осложняют течение ТЭЛА. Это связано с преобладанием неокклюзивных форм поражения легочного артериального русла и наличием бронхиального кровотока. Следует иметь в виду, что для формирования инфаркта легочной паренхимы необходим определенный временной промежуток: не менее 3–5 дней, а то и дольше. В ряде случаев инфаркт может осложниться абсцессом легких.

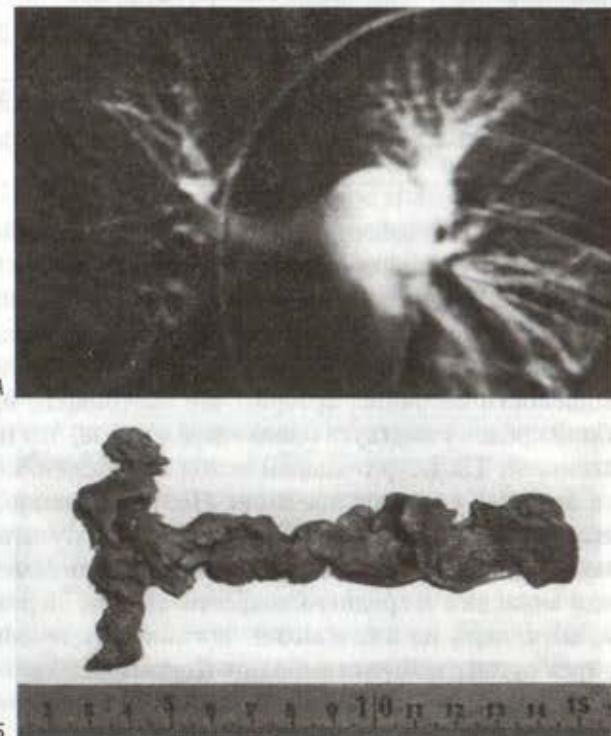


Рис. 1.3. Постэмболическое поражение правой легочной артерии:
А — ангиопульмография; Б — удаленные во время операции организованные тромботические массы

Персистирующая полная или частичная окклюзия легочных артерий (рис. 1.3) как исход заболевания может приводить к **хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЭЛГ)**. Как правило, она развивается у пациентов с поражением легочных артерий крупного калибра, у которых эмболия не была своевременно диагностирована и активное ее лечение не проводилось. О развитии ХПЭЛГ можно судить по сохранению нарушений гемодинамики через месяц от момента эмболии. В последующие сроки вероятность нормализации легочного кровообращения и функции правых отделов сердца минимальна. Хроническая легочная гипертензия может развиваться примерно у 15% больных, перенесших массивную ТЭЛА. Прогноз у данного контингента больных крайне неблагоприятный, продолжительность жизни, как правило, не превышает 3–4 лет. Очень часто от прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности умирают люди молодого и среднего возраста, не отягощенные до развития ТЭЛА никакими другими заболеваниями.

ИСТОЧНИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Источником ТЭЛА, как правило, является тромбоз вен нижних конечностей (рис. 1.4, см. вклейку), таза и нижней полой вены (НПВ). Тромбоз в системе верхней полой вены в силу особенностей анатомии и физиологии исключительно редко становится причиной клинически значимой ТЭЛА.

Основными причинами тромбоза в системе верхней полой вены служат внутригрудные неопластические процессы, приводящие к сдавлению или прорастанию венозных магистралей. В таких условиях тромб формируется медленно, носит пристеночный или окклюзивный характер и обычно не представляет опасности в качестве источника ТЭЛА. При длительной катетеризации центральной вены нередко развивается так называемый катетерный тромбоз. Тромб, сформировавшийся на конце катетера, расположенного, как правило, в верхней полой вене или в правом предсердии, конечно, способен стать источником ТЭЛА, но из-за небольших своих размеров серьезной опасности он не представляет.

Иная ситуация складывается с тромбозом в системе НПВ, на долю которого, как известно, приходится до 95% всех случаев острого венозного тромбоза. Связано это с тем, что именно в венозных магистралях системы НПВ возможно формирование так называемого эмболоопасного тромбоза, реально угрожающего развитием ТЭЛА, в том числе с фатальным исходом. Эмболоопасным принято считать тромб, проксимальная часть которого располагается свободно, плавая (флотируя) в потоке крови. Единственной точкой фиксации *флотирующего тромба* является его основание, длина может достигать 10–15 см и более. Соответствуя диаметру сосуда, протяженный флотирующий тромб, как правило, утолщается от основания к верхушке, что только увеличивает вероятность его фрагментации и превращения в тромбоэмбол. В принципе, эмболия возможна и при *сегментарной окклюзии* венозной магистрали, когда свежий тромб не фиксирован к стенке вены и повышение давления дистальнее этой зоны может вызвать его миграцию по току крови (тромб «вышибает», как пробку из бутылки с шампанским).

Не случайно ТЭЛА часто провоцирует то или иное физическое усилие (вставание с постели, натуживание при дефекации, интенсивный кашель и т.п.), которое приводит к кратковременной смене направления венозного кровотока и повышению венозного давления. В подавляющем большинстве случаев процесс тромбообразования начинается в глубоких венах голени. Нарастая в проксимальном направлении, тромб из вен меньшего диаметра переходит на более крупный сосуд, располагаясь первоначально по центру кровотока. По мере увеличения в размерах он может вызвать окклюзию сегмента, фиксироваться к стенке вены пристеноочно или превратиться в тромбоэмбол. Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей, который традиционно принято называть тромбофлебитом, также может осложниться ТЭЛА. Эмболия становится возможной в случае распространения процесса на глубокую венозную систему через сафено-феморальное или сафено-поплитейальное соустье, а также через перфорантные (коммуникантные) вены.

Объемный тромбоэмбол, способный на массивное эмболическое поражение малого круга кровообращения, может сформироваться только в крупных венозных магистралях. Как известно,

причиной эмболии легочного ствола и главных его ветвей в 65% случаев является илиокавальный тромбоз, а в 35% – тромбоз бедренно-подколенной локализации.

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Венозные тромбоэмбolicеские осложнения (ВТЭО), включающие случаи развития и острого венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии, – одни из наиболее частых патологических состояний, которым подвержены многие пациенты терапевтических и хирургических стационаров.

Тяжелая сердечная недостаточность, ожирение, наличие злокачественного новообразования, врожденные или приобретенные тромбофилические состояния являются предрасполагающими факторами ВТЭО. Перенесенное хирургическое вмешательство, травма конечности, длительная иммобилизация – производящие факторы ВТЭО. Факторы риска ТГВ и ТЭЛА представлены ниже.

Факторы риска ТГВ и ТЭЛА, по данным Британского токсикологического общества (Heit J.A., 2008)

Основные (большие) факторы (относительный риск от 5 до 20)

- Перенесенные оперативные вмешательства: объемные операции на органах брюшной полости и малого таза, протезирование коленного и тазобедренного суставов. Послеоперационная интенсивная терапия.
- Беременность поздних сроков, перенесенное кесарево сечение, послеродовый период.
- Переломы костей голени и бедра. Варикозная болезнь нижних конечностей.
- Злокачественные опухоли, в частности новообразования брюшной полости и малого таза, распространенные онкологические заболевания.
- Ограничение двигательной активности у госпитализированных больных. Престарелые люди, требующие постоянного ухода.
- ТГВ и ТЭЛА в анамнезе.

Дополнительные (малые) факторы (относительный риск от 2 до 4)

- Врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, наличие центрального венозного катетера.
- Использование эстрогенов с целью контрацепции или заместительной терапии.
- Хроническая обструктивная болезнь легких, патология центральной и периферической нервной системы, латентные онкопроцессы, тромбофилии, миелопролиферативные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром, хронический диализ, ожирение, пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
- Путешествия на дальние расстояния в вынужденном малоподвижном положении.

Подробнее факторы, предрасполагающие к возникновению ТЭЛА, будут рассмотрены в главах, посвященных профилактике этого заболевания.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РЕЦИДИВИРОВАНИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Возникновение венозных тромбозов, особенно беспричинных (идиопатических) или рецидивирующих, у лиц молодого возраста, а также семейные случаи ВТЭО позволили предположить наличие тромбофилических состояний в качестве возможной причины тромбозов. В настоящее время под термином «тромбофилия» понимают патологическое состояние, характеризующееся повышенной склонностью к внутрисосудистому тромбообразованию вследствие различных наследственных или приобретенных нарушений в системе гемостаза. Из данного определения следует, что тромбофилии бывают наследственными и приобретенными. Наследственная тромбофилия предполагает наличие у пациента передающегося по наследству генетического дефекта, предрасполагающего к более частому развитию тромбоза. К приобретенным тромбофилиям относят состояния, возникающие прижизненно вследствие различных патологических процессов

(например, антифосфолипидный синдром). В данном разделе будут рассмотрены только наследственные тромбофилии.

В настоящее время эксперты Европейского консенсуса по венозным тромбозам выделяют наследственные тромбофилии высокого и умеренного риска (табл. 1.4). К группе **высокого риска** относят дефициты естественных антикоагулянтов: анти-тромбина, протеинов С и S. Вторая группа включает мутации генов факторов свертывания II и V, повышенный уровень фактора свертывания VIII и гипергомоцистеинемию.

Таблица 1.4
Наследственные тромбофилии и риск ВТЭО, по данным Европейского консенсуса (Nicolaides A.N. et al., 2005)

Тромбофилия	Частота встречаемости, %		Относительный риск
	Общая популяция	Больные ВТЭО	
Дефицит антитромбина	0,07–0,16	1–3	20
Дефицит протеина C	0,2–0,4	3–5	10
Дефицит протеина S	0,03–0,13	1,5	10
Мутация в гене фактора свертывания V 1691G/A (Лейденская мутация)	3–15	20	5
Повышенный уровень фактора свертывания VIII	1–2	4–7	2,5
Мутация в гене протромбина 20210G/A	5	10	2,5
Гипергомоцистеинемия	11	25	5

Антитромбин является одним из основных естественных антикоагулянтов. Он нейтрализует активность тромбина и других активированных факторов свертывания (IXa, Xa, XIa и XIIa), а также плазмина, трипсина и C1s-компонента комплемента. Кроме активного центра, который обеспечивает связывание с факторами свертывания, молекула антитромбина имеет специальные участки для связывания с гепарином. При введении гепарина в организм он связывается с антитромбином, вследствие чего резко возрастает способность последнего ингибировать факторы свертывания крови. Поэтому любая мутация, которая

приводит к уменьшению образования антитромбина или снижению его способности связываться с факторами свертывания или гепарином, повышает риск тромбообразования.

Протеин C – один из двух циркулирующих в плазме витамин-К-зависимых белков, образующих наряду с двумя компонентами мембран эндотелия (тромбомодулином и рецептором протеина С) систему протеина С. Активация протеина С происходит в сосудистом русле. Тромбин, вымывающийся из зоны тромбообразования, при контакте с неповрежденным эндотелием связывается с тромбомодулином, что приводит к изменению субстратной специфичности тромбина. Он теряет прокоагулянтные свойства, но приобретает способность активировать связанный с эндотелиальным рецептором протеин С. Активированный протеин С расщепляет факторы Va и VIIa, что прерывает каскад коагуляции. По аналогии с антитромбином любая мутация, приводящая к снижению концентрации протеина С, увеличивает риск тромбозов.

Протеин S – другой витамин-К-зависимый белок, являющийся одним из компонентов системы протеина С. Данный белок выполняет функцию кофактора протеина С и ускоряет инактивацию факторов Va и VIIa протеином С на поверхности фосфолипидов. В отсутствие фосфолипидов протеин S не оказывает стимулирующего влияния на инактивацию факторов Va и VIIa. Следует признать, что несмотря на многочисленные исследования роль протеина S в обеспечении антикоагулянтного действия активированного протеина С точно не установлена.

Дефицит естественных антикоагулянтов может быть первичным (наследственным) и вторичным (приобретенным). Наследственные дефициты антитромбина, протеинов С и S обычно наследуются по аутосомно-домinantному типу, поэтому вероятность клинического проявления даже гетерозиготных форм носительства очень высока. Чаще всего больные-носители страдают рецидивирующими ВТЭО начиная с молодого возраста, а к 45-летнему возрасту большинство носителей данных мутаций, как правило, уже имеют эпизод ВТЭО.

При дефиците антитромбина риск развития ВТЭО является самым высоким среди других наследственных тромбофилий и в среднем равен 20. Гетерозиготный дефицит антитромбина

встречается достаточно редко, а гомозиготный вообще не описан в литературе. Предполагают, что он не совместим с жизнью. Гетерозиготные дефициты протеинов С и S обнаруживаются несколько чаще, чем дефицит антитромбина, но риск ВТЭО при этом почти в 2 раза ниже. Гомозиготные дефициты протеинов С и S встречаются крайне редко и, как правило, не совместимы с жизнью. Новорожденные умирают вскоре после рождения в результате тромбозов микроциркуляторного русла и сосудов мозга.

Приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов может быть обусловлен снижением их продукции при заболеваниях печени, увеличением потребления при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и сепсисе, потерей с мочой при нефротическом синдроме. Дефицит антитромбина иногда наблюдается у женщин во время беременности и при использовании оральных контрацептивов, а дефициты протеинов С и S – при недостаточном поступлении в организм витамина K. Перед тем как диагностировать наследственный дефицит естественных антикоагулянтов, следует тщательно обследовать пациентов с целью исключения вторичных причин дефицита, поскольку генетическая диагностика данных мутаций в нашей стране, к сожалению, не проводится.

Повышенный уровень фактора свертывания VIII. Фактор свертывания VIII (антигемофильный глобулин А) наряду с фактором V является одним из белков-регуляторов активности протеаз свертывания, при этом функция фактора VIII в системе гемостаза во многом сходна с таковой фактора V. Он синтезируется гепатоцитами и циркулирует в крови в комплексе с фактором фон Виллебранда. Считается, что базальные уровни фактора VIII предопределены генетически. В качестве главного фактора, определяющего его уровень, рассматривают систему крови АВ0. Так, у обладателей не-0 группы крови обнаружено более высокое содержание фактора VIII в сравнении с лицами с группой крови 0. При дефиците или дефекте фактора VIII возникает гемофилия А. Повышенный уровень фактора VIII, напротив, приводит к возрастанию риска ВТЭО.

Гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом метаболизма метионина – одной из 8 незаменимых аминокис-

лот — и не входящая в состав белков. В норме гомоцистеин в организме не накапливается, поскольку превращается либо в метионин в результате реметилирования, либо в цистеин путем транссульфурирования. Метаболизм гомоцистеина происходит внутриклеточно с участием ряда ферментов, основными из которых являются метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) и цистатион-β-синтетаза. Помимо ферментов, важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют витамины B_6 , B_{12} и фолиевая кислота.

Гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим действием. Его избыточное накопление внутри клетки может привести к повреждению ДНК и нарушению функционирования клетки вплоть до гибели. Циркулируя в крови, гомоцистеин повреждает эндотелий артерий, активирует систему свертывания крови, стимулирует агрегацию тромбоцитов, повышает митотическую активность сосудистых гладкомышечных клеток, способствует увеличению содержания холестерина, что в конечном итоге провоцирует развитие атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний.

Гипергомоцистинемия — фактор риска как венозных, так и артериальных тромбозов. Данная патология может быть наследственной и приобретенной, но чаще всего является результатом наследственных нарушений ферментов, участвующих в метаболизме этой аминокислоты, прежде всего МТГФР. Приобретенная гипергомоцистинемия возникает при дефиците витаминов группы В и фолиевой кислоты, у курильщиков, при почечной и печеночной недостаточности.

Фактор свертывания V (проакцептерин) — один из белков-регуляторов активности протеаз свертывания. Фактор V образуется в печени, но в отличие от других факторов свертывания (II, VII, IX, X) его синтез не зависит от витамина K. Фактор V значительно ускоряет активацию протромбина и фактора X, а также обеспечивает образование многокомпонентных комплексов на поверхности фосфолипидов, но его взаимодействие с ферментами происходит только после активации.

Ген фактора V обозначают как F5. Один из полиморфизмов данного гена — 1691G/A — известен как Лейденская мутация, название которому дано по имени города в Нидерландах, где эта

патология была впервые охарактеризована. Эта точечная мутация, представляющая собой аминокислотную замену аргинина на глутамин в позиции 506, придает устойчивость активированной форме фактора V к расщепляющему действию протеина C, что и приводит к гиперкоагуляции.

Распространенность Лейденской мутации во многом зависит от этнической принадлежности. Ее наличие значимо для лиц европейской расы, причем она чаще встречается в Северной Европе, тогда как у жителей Средиземноморья обнаруживается несколько реже. У коренных жителей Азии и Африки данная мутация встречается крайне редко. Существует интересное предположение, что Лейденская мутация возникла от 21 000 до 34 000 лет назад, и все современные ее носители являются потомками одного индивида. Первоначально эта мутация выполняла защитную функцию, так как препятствовала кровопотере в родах и при травмах, но в дальнейшем утратила свой защитный характер и превратилась в фактор риска тромбозов.

Фактор свертывания II (протромбин) — один из основных компонентов системы гемостаза, который в ходе частичного протеолиза под влиянием протромбиназного комплекса (фактор Xa + фактор Va + Ca^{2+} + фосфолипиды) превращается в тромбин (фактор IIa). Тромбин является многофункциональным ферментом, образующим структурную основу тромба.

Ген протромбина обозначают как F2. Мутация в данном гене представляет собой нуклеотидную замену G на A в положении 20210 на 3'-конце нетранслируемой области. Поскольку данная мутация не затрагивает последовательности, кодирующие аминокислоты, так как расположена в нетранслируемой области гена, механизм ее прокоагулянтного действия точно не установлен, но предполагают, что он обусловлен повышением концентрации протромбина в 1,5–2 раза выше нормы вследствие увеличения экспрессии мутантного гена.

Особенности расового и географического распространения мутации гена F2 во многом схожи с таковыми Лейденской мутации, т.е. она в подавляющем большинстве обнаруживается только у европейцев. В отличие от последней, мутация гена F2 несколько чаще выявляется у жителей Средиземноморья и реже — в странах Северной Европы.

Повышенный уровень фактора VIII, гипергомоцистинемия, мутации в генах *F5 1691G/A* и *F2 20210G/A* считаются тромбофилиями **среднего риска** и ассоциируются с повышением риска развития ВТЭО в 2,5–5 раз. В отличие от дефицитов естественных антикоагулянтов, данные тромбофилии, хотя и менее значимы, но выявляются значительно чаще как в общей популяции, так и среди больных ВТЭО. В клинической практике доступны определение уровня гомоцистеина в крови и генетическая диагностика мутаций генов *F5 1691G/A* и *F2 20210G/A*. Следует признать, что в целом возможности клиницистов в диагностике наследственных тромбофилий в настоящее время несколько ограничены.

Важно отметить, что диагноз «наследственная тромбофилия» правомочен только в отношении вышеописанных патологических состояний, хотя в настоящее время известны и другие генетические полиморфизмы, носительство которых может оказывать влияние на риск ВТЭО. Однако их не следует считать тромбофилиями в силу того, что они пока изучены недостаточно или относительно их вклада в развитие ВТЭО получены противоречивые результаты. В таких ситуациях более корректно использовать термин «генетический полиморфизм».

В последние годы в нашей стране генетические исследования стали значительно доступнее для широкой клинической практики. В настоящее время многие клиники и лаборатории проводят генетические исследования по выявлению тромбофилических состояний. Нужно сказать, что перечень предлагаемых генетических исследований во всех медицинских учреждениях примерно одинаковый. Кроме уже упоминавшихся генов *F5 1691G/A* и *F2 20210G/A*, чаще всего исследуют полиморфизмы генов, контролирующих различные компоненты свертывающей и фибринолитической систем крови. Вот сокращенные обозначения некоторых генов: *MTHFR*, *SERPINE1*, *FGB*, *ITGB3*, *ITGA2*, *MTR*, *MTRR*, *HFE*, *F13*, *F7*. Данную группу генов принято называть «генетические полиморфизмы, кодирующие белки системы гемостаза». Ниже рассмотрены наиболее значимые полиморфизмы и их вклад в процесс тромбообразования.

Метилентетрагидрофолатредуктаза – основной фермент метаболизма гомоцистеина, снижение активности которого

вследствие мутации в одноименном гене является наиболее частой причиной гипергомоцистинемии. Ген МТГФР обозначается как *MTHFR*. В настоящее время в данном гене обнаружены девять точечных мутаций, наиболее значимой среди которых является нуклеотидная замена С на Т в положении 677, что, в свою очередь, приводит к аминокислотной замене аланина на валин в позиции 223 в молекуле белка-фермента. Этот фермент в отличие от нормального термолабилен и характеризуется сниженной (на 35–50%) ферментативной активностью. Мутация в гене *MTHFR 677C/T* наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому проявляется в полной мере только у гомозигот с генотипом *677TT*. В результате снижения активности МТГФР может возникнуть легкая или умеренная гипергомоцистинемия.

Другим полиморфным вариантом гена *MTHFR* является нуклеотидная замена А на С в позиции 1298 (*MTHFR 1298A/C*). Носительство гетерозиготного генотипа *MTHFR 1298AC* не сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, однако комбинация гетерозиготных генотипов *677CT* и *1298AC* определяет значительное снижение активности фермента МТГФР и повышение концентрации гомоцистеина, сопоставимое с таковыми при гомозиготном носительстве генотипа *677TT*.

Ингибитор активаторов плазминогена I типа (ИАП-1) – специфический ингибитор тканевого и урокиназного активаторов плазминогена, а также быстрореагирующий белок острой фазы. Повышение концентрации ИАП-1 в плазме служит наиболее частой причиной снижения фибринолитической активности. Прямое доказательство того, что увеличение ИАП-1 может приводить к патологическому тромбообразованию, получено в экспериментах с трансгенными мышами. У этих животных венозные тромбозы развивались в ответ на экспрессию гена ИАП-1 и исчезали после ее подавления. Повышенный уровень ИАП-1 был обнаружен в семьях больных с повторными эпизодами ВТЭО.

Ген ИАП-1 обозначают как *SERPINE1* или *PAI-1*. Среди нескольких полиморфизмов данного гена наиболее изученным является полиморфизм 5G/4G в положении –675 от стартовой точки промотора. В результате делеции/инсерции гуанин образует повтор из 4 или 5 оснований. Соответственно, возможны три варианта сочетания аллелей: 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G, причем

первый из них считается «диким». Уровень ИАП-1 в плазме снижается при увеличении содержания аллеля 5G; его содержание у гомозигот 4G/4G почти на 30% выше, чем у носителей «дикого» генотипа. Таким образом, частично уровень ИАП-1 предопределен генетически.

Фактор свертывания XIII (фибринстабилизирующий фактор или фибриназа) представлен двумя формами: плазменной и тромбоцитарной. Плазменная форма состоит из двух пар цепей (α и β), тромбоцитарная содержит только α -цепи; при этом α -цепи считаются катализическими, β -цепи — некатализическими. Активированный фактор XIII катализирует «сшивание» γ - и α -цепей фибрина и α_2 -антiplазмина с фибрином.

Поскольку только α -цепи фактора XIII являются катализическими, то именно ген α -цепей может влиять на риск тромбообразования. Данный ген обозначается как *F13A1*. Считается, что мутация во втором экзоне этого гена, приводящая к аминокислотной замене валина на лейцин в позиции 34, вызывает изменение кинетики «сшивания» фибрина. Используя турбодиметрические измерения и электронную микроскопию, обнаружено, что у носителей аллеля 34Leu фибриновые волокна более тонкие, уменьшена их пористость.

Гликопротеин IIb/IIIa — основной рецептор тромбоцитов, участвующий в процессе агрегации их активных форм, является типичным представителем семейства интегринов. Это гетеродимер, состоящий из α - и β -субъединиц. Гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa — самые распространенные рецепторы тромбоцитов, их количество на поверхности одного тромбоцита варьирует от 50 000 до 80 000. Гликопротеин IIb/IIIa — поверхностный receptor для фибриногена, фактора фон Виллебранда, витронектина и фибронектина.

Наиболее изучен ген, кодирующий β -субъединицу гликопротеина IIb/IIIa. Он обозначается как *ITGB3* или *GpIIa*. Этот полиморфный маркер представляет собой точечную нуклеотидную замену Т на С в позиции 1565, что приводит к аминокислотной замене лейцина на пролин в положении 33 β -субъединицы. Это вызывает конформационные изменения N-концевой дисульфидной петли β -субъединицы, относящейся к сайту связывания фибриногена. Аллель 1565T считается «дикой».

Гемохроматоз (пигментный цирроз печени) — заболевание, характеризующееся нарушением обмена железа в организме, при котором происходит его накопление в клетках печени, поджелудочной железы и сердца. Выделяют первичный (наследственный) и вторичный (приобретенный) гемохроматоз.

Ген гемохроматоза (обозначается как *HFE*) кодирует мембранный белок, по своим свойствам во многом похожий на белки основного комплекса гистосовместимости. Предполагают, что белок HFE регулирует метаболизм железа, влияя на взаимодействие рецептора трансферрина с трансферрином, при этом мутантные формы белка теряют свою способность связываться с трансферриновым рецептором. В отсутствие этой способности транспорт железа из эндосом в цитоплазму протекает без отрицательной регуляции, поэтому HFE-дефицитные клетки становятся перегруженными железом.

Исследования показали, что 80–90% больных наследственным гемохроматозом имеют один и тот же генетический дефект: нуклеотидную замену G на A в позиции 845, приводящую к аминокислотной замене цистеина на тирозин в положении 282 в белке HFE (полиморфизм *Cys282Tyr*). На первый взгляд, ни белок HFE, ни его ген никакого отношения к венозным тромбозам не имеют. Однако несколько лет назад в зарубежной литературе появились сообщения о высокой распространенности мутации гена *HFE C282Y* среди носителей Лейденской мутации, имеющих тромботический анамнез. Значимость гена *HFE* при ВТЭО до сих пор не ясна. К настоящему моменту выполнено всего два исследования по уточнению роли гена *HFE* в развитии ВТЭО, в которых получены неоднозначные результаты.

Фибриноген — это гликопротеин, который состоит из трех пар неидентичных полипептидных цепей, обозначаемых как α , β и γ , ковалентно связанных между собой дисульфидными мостиками. Последовательность каждой из цепей фибриногена кодируется своим геном, однако их значительная гомология свидетельствует о том, что они возникли в результате дупликации одного гена-предшественника. Учитывая, что сборка полипептидных цепей фибриногена начинается с β -цепи, в настоящее время наиболее широко изучаются нуклеотидные замены в промоторной области гена β -фибриногена (обозначается как

FGB). Так, описано несколько полиморфизмов гена *FGB*, которые могут влиять на уровень фибриногена в крови: *148C/T*, *-455G/A*, *-249C/T*, *-854G/A*, *-933C/T*, *-1689T/G*, *Arg448Lys*. Ряд работ также посвящен полиморфизму С-концевого участка Аα-цепи фибриногена, заключающегося в замене Thr на Ala в положении 312.

Исходя из вышеизложенного, имеются основания полагать, что данные генетические полиморфизмы в той или иной степени могут оказывать влияние на риск ВТЭО. Для уточнения значимости этих полиморфизмов в качестве факторов риска ВТЭО были выполнены многочисленные исследования, результаты которых оказались неоднозначными. В 2009 г. опубликованы результаты крупного метаанализа (Gohil R. et al., 2009), объединившего 173 исследования типа случай–контроль и включившего 126 525 наблюдений в группе ВТЭО и 184 068 – в группе контроля. В этой работе исследовали 28 полиморфизмов в 21 гене, кодирующем белки системы гемостаза. В европейской популяции были выявлены статистически значимые ассоциации между ВТЭО и носительством следующих полиморфизмов: *F5 1691G/A* (ОР 9,45; 95% ДИ 6,72–13,3; $p < 0,0001$), *F2 20210G/A* (ОР 3,17; 95% ДИ 2,19–3,46; $p < 0,00001$), *SERPINE1 -6755G/4G* (ОР 1,62; 95% ДИ 1,22–2,16; $p = 0,0008$) и α-фибриногена *Thr312Ala* (ОР 1,37; 95% ДИ 1,14–1,64; $p = 0,0008$). Значимость мутаций гена *MTHFR 677C/T* была подтверждена только для китайско-тайской популяции (ОР 1,57; 95% ДИ 1,23–2,0; $p = 0,0003$). Для генов *F13A1 V34L* (ОР 0,8; 95% ДИ 0,68–0,94; $p = 0,007$) и *FGB -455G/A* (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–0,97; $p = 0,02$) были обнаружены протективные эффекты. Таким образом, результаты метаанализа подтвердили, что наиболее значимыми генетическими факторами риска ВТЭО являются мутации генов *F5 1691G/A* и *F2 20210G/A*, носительство которых повышает риск развития ВТЭО в 3–9 раз. Значимость других генетических полиморфизмов существенно ниже, их носительство ассоциируется лишь с небольшим увеличением риска ВТЭО (на 37–62%) или даже со снижением риска на 16–20%.

Таким образом, в настоящее время известно несколько десятков генетических полиморфизмов, носительство которых ассоциируется с увеличением прокоагулянтного потенциала и/или

риском ВТЭО. Несмотря на интенсивный поиск новых генетических полиморфизмов, данные о роли большинства известных полиморфизмов в формировании индивидуальной предрасположенности к ВТЭО достаточно противоречивы. Эпидемиологические исследования указывают на возможность неодинакового вклада тех или иных факторов (в том числе генетических) в патогенез ВТЭО у представителей различных популяционных групп.