

## Проблема тромбофилии в клинической практике

**А.П. Момот**

Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России;  
Россия, 656024, Алтайский край, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;  
ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 656038, Алтайский край, Барнаул, просп. Ленина, 40

**Контакты:** Андрей Павлович Момот [huza@yandex.ru](mailto:huza@yandex.ru)

*В лекции приводятся новые взгляды на тромбофилию, факторы тромбогенного риска и состояние тромботической готовности, предшествующие и сопутствующие критической сосудистой ишемии. Определена роль этих понятий в объяснении возникновения артериальных и венозных тромбозов. Отмечены современные лабораторные методы оценки факторов тромбогенного риска и состояния тромботической готовности, позволяющие определить необходимость начала тромбопрофилактики.*

**Ключевые слова:** система гемостаза, тромбофилия, факторы тромбогенного риска, состояние тромботической готовности

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48

### The problem of thrombophilia in clinical practice

**A. P. Momot**

Altai Branch Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 1 Lyapidevskogo St., Barnaul, Altai Region, 656024, Russia;  
Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina Prosp., Barnaul, Altai Region, 656038, Russia

*In the lecture new perspectives are given on thrombophilia, thrombogenic risk factors and the state of thrombotic readiness preceding and accompanying critical vascular ischemia. The role of these concepts is defined by explaining the occurrence of arterial and venous thrombosis. Modern laboratory methods for the assessment of thrombogenic risk factors and thrombotic state of readiness, which help to determine the need to start thromboprophylaxis, are canceled.*

**Key words:** hemostatic system, thrombophilia, thrombogenic risk factors, thrombotic state of readiness

*Развитие современной гемостазиологии в направлении выявления, диагностики, диспансеризации и этапного лечения больных тромбофилиями – одна из наиболее актуальных задач медицины XXI века.*

**Проф. З.С. Баркаган**

#### Введение

В мире наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний, связанный не только с увеличением продолжительности жизни, но и с неблагоприятным «генетическим грузом», а также влиянием внешней среды. При этом атеротромбоз, как наиболее грозное осложнение атеросклероза, является причиной смертности почти в 30 % случаев. Известно, что морфологическим субстратом большинства артериальных катастроф является поврежденная (нестабильная) атеросклеротическая бляшка с тромбозом просвета артерии. Не менее актуальны для современной медицины и вопросы, связанные с профилактикой, диагностикой и лечением острых нарушений мозгового кровообращения. В России инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности населения. Примерно 20 % больных, перенесших инсульт, становятся тяжелыми инвалидами и ну-

ждаются в посторонней помощи. Причем среди всех видов инсульта преобладают ишемические (тромботические) поражения мозга в связи с тромбозом церебральных артерий либо системной (кардиогенной) эмболией.

Венозный тромбоэмболизм в виде венозных тромбозов и легочной эмболии является не менее важной проблемой современной медицины, значение которой в практике врачей различных специальностей трудно переоценить. Это весьма распространенная патология: в США, например, с венозными тромбозами и/или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) связано от 300 до 600 тыс. госпитализаций ежегодно; частота фатальной ТЭЛА составляет 94:100000, или 240 тыс. смертей в год. Варианты венозной окклюзии возникают примерно в 2 случаях на 1000 человек в год, кроме того, от 5 до 15 % больных с нелеченным тромбозом

глубоких вен (ТГВ) умирают от ТЭЛА. В Российской Федерации от легочной эмболии ежегодно погибают до 100 тыс. человек. Фактически ТЭЛА как сосудистая катастрофа, причиной которой является тромбоз магистральных вен нижних конечностей и таза с отрывом тромба с места его формирования, представляет собой одно из наиболее частых и грозных осложнений у больных, перенесших различные хирургические и иные инвазивные вмешательства. Около четверти пациентов с ТЭЛА ожидает внезапная смерть.

Не менее значима связь склонности к тромбообразованию с тромбозами у беременных и синдромом потери плода. ТЭЛА считается самой частой предотвратимой причиной материнской смертности и госпитальной летальности в экономически развитых странах. Беременность и послеродовой период — установленные состояния так называемой гиперкоагуляции, связанной с увеличенными уровнями прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов V и VIII), уменьшенной антикоагулянтной активностью (снижен уровень протеина S и повышена резистентность фактора Va к активированному протеину C) и угнетением фибринолитической активности крови. В этот период жизни женщины риск ТГВ и ТЭЛА увеличен пятикратно по сравнению с небеременными женщинами того же возраста. Последнее является одной из ведущих причин смерти во время вынашивания плода и при родоразрешении. С другой стороны, женщины с тромботическим анамнезом имеют повышенный риск преэклампсии, так же как выкидыша и рождения мертвого ребенка из-за образования тромбов в плаценте, пуповине или в сосудах у плода.

Помимо снижения выживаемости венозный тромбоземболизм и сопутствующий ему посттромботический синдром значительно снижают качество жизни. Риск его развития увеличивается в 17 раз после перенесенного тромбоза вен. При этом 20-летняя кумулятивная частота возникновения посттромботического синдрома после проксимального ТГВ составляет около 40 %.

Предрасположенность к избыточному тромбообразованию прослеживается у многих существ. К примеру, представители распространенной группы современных рептилий — подотряда ящериц (*Lacertilia*) — обладают способностью к произвольной потере хвоста при резком сокращении мышц в случае внешней опасности. И он вскоре формируется заново, полностью восстанавливаясь. При этом род продолжают те особи, у которых кровотечение было минимальным. В результате у современных представителей этих животных сформировалась повышенная способность к выживанию при нанесении серьезной травмы.

Другой пример естественного отбора, обусловленный повышением тромбогенности крови, связывается с мутацией фактора V Лейден, возникшей у представи-

телей *Homo sapiens* примерно 20 000–30 000 лет назад. При этой мутации фактор коагуляции Va приобретает резистентность к ингибирующему действию активированного протеина C, чем сдвигает гемостатическое равновесие в сторону повышения свертывания крови. Данная мутация обнаруживается у 2–15 % лиц европеоидной расы, тогда как у коренных жителей Америки, Азии и Африки она практически не встречается. Гетерозиготное носительство генотипа фактора V 1691GA (G→A) сопряжено с увеличением риска развития венозного тромбоза в 3–8 раз, тогда как у гомозиготных носителей (редкий аллель A→A) этот показатель достигает 20–80. В ранней истории человеческой популяции мутации в гене фактора V давали в эволюционном смысле известные преимущества, поскольку они препятствовали опасной для жизни кровопотере при травмах и борьбе с хищниками и представителями своего рода в молодом по современным меркам возрасте. Тем не менее это приспособление играет уже резко отрицательную роль по достижении более зрелого возраста человека или при наступлении беременности. При старении носительство мутации фактора V Лейден, наряду с хроническими заболеваниями и гиподинамией, онкологической патологией, обуславливает повышенную склонность к возникновению ишемических сосудистых катастроф. Вынашивание же беременности само по себе ассоциируется с прогрессирующей во времени тромбогенностью. Последнее свойство биологически целесообразно в целях снижения кровопотери в родах, однако носительство мутации фактора V Лейден усиливает склонность к тромбозам и закономерно ведет к многочисленным осложнениям беременности (отслойке плаценты, фетоплацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода, преэклампсии, преждевременным родам и др.).

#### Классическое понимание тромбофилии

Учитывая уникальную значимость для жизни пациентов тромбозов артериального или венозного русла, усилия многих исследователей были направлены не только на совершенствование методов диагностики и лечения сосудистых ишемий (что весьма важно!), но и на их опережающую профилактику, прежде всего предупреждение повторных сосудистых эпизодов. Для этого было важно отследить те или иные причины и условия, при которых чаще всего возникали и повторялись тромбозы различной локализации.

Тромбоопасность по результатам многочисленных описаний стали связывать с травмами и хирургическими манипуляциями в области крупных венозных магистралей (операции на тазобедренном суставе, органах малого таза), другими фоновыми видами патологии и состояниями, предрасполагающими к тромбозу вен (злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность (СН), длительная им-

мобилизация и т. д.), которые сопровождались активацией свертывания крови. Еще в 1884 г. Рудольф Вирхов выдвинул утверждение, согласно которому венозный тромбоз является результатом наличия хотя бы 1 из 3 базовых факторов, включающих в себя: 1) стаз крови в венах нижних конечностей, 2) повышенную способность крови к тромбообразованию и 3) повреждение стенки сосудов. Определено, что все факторы риска венозного тромбоза реализуются этими важными патофизиологическими процессами и что тромбозы и тромбоемболии обычно при их отсутствии не развиваются. В 1995 г., через 30 лет после появления сообщения О. Egeberg (1965) о наследственном дефиците антитромбина III, Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) ввели понятие «тромбофилии» как состояния с необычной склонностью к тромбозам с ранним возрастным началом, отягощенным семейным анамнезом, степени тяжести тромбоза непропорциональной известному причинному фактору и наличием рецидивов тромбоза. При этом акценты были сделаны на врожденные виды тромбофилии, связанные с глубоким дефицитом антитромбина III, мутацией фактора V Лейден, мутацией протромбина (G20210A), снижением уровней протеинов C и S. В то же время единственной приобретенной формой тромбофилии было признано носительство антифосфолипидных антител (АФА) при антифосфолипидном синдроме (АФС), связанных как с артериальным, так и с венозным тромбозами, а также с синдромом потери плода.

Отечественным исследователем в этой области проф. З.С. Баркаганом (в публикациях 1996–2005 гг.) под тромбофилией предложено понимать не только приведенные выше причины, но и все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоемболий, ишемий и инфарктов органов. Особое значение в предложенной этим автором классификации придавалось состояниям при обменных заболеваниях — диабете, ожирении, при аутоиммунных и инфекционно-иммунных заболеваниях — иммунных тромбоваскулитах, сепсисе и т. д., а также медикаментозным воздействиям — ятрогенным формам тромбофилии.

Далее, в июне 2008 г., опубликована версия практических клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии (АССР), которая определила тромбофилию как наличие одного или более следующих признаков, в число которых вошли дефицит антитромбина III, протеинов C или S, АПС-резистентность (резистентность фактора Va к инактивирующему действию протеина C), мутация фактора V Лейден, мутация протромбина (G20210A), гипергомоцистеинемия, го-

мозиготное носительство термоллабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), присутствии АФА (волчаночного антикоагулянта, антител к  $\beta_2$ -гликопротеину I или антикардиолипидных антител), увеличение активности фактора VIII, сниженный уровень протеина Z.

В 2013 г. J. Heit в руководстве “Consultative Hemostasis and Thrombosis” привел следующую классификацию тромбофилии (или признаков, ассоциированных с ней), включающих как те или иные нарушения в системе гемостаза, так и большое число патологических состояний, а также последствий медикаментозного лечения (табл. 1).

Интересно, что в этот список попали беременность и послеродовой период, а также ДВС-синдром. Отталкиваясь от данной классификации, можно определять тромбофилию как состояние, свойственное всем беременным женщинам, что, однако, противоречит многочисленным публикациям на эту тему. Неоднозначна и клиническая целесообразность включения ДВС-синдрома в список тромбофилий, поскольку тромбофилия ассоциируется с тромбообразованием в достаточно крупных сосудах (артериях и венах), а проявления ДВС-синдрома связаны, в подавляющем большинстве случаев, с микротромбозами капиллярного русла и блокадой микроциркуляции в органах-мишенях (почках, легких, мозге, кишечнике и др.).

Тем не менее можно отметить, что это далеко не полный перечень видов патологии и ситуаций, способствующих развитию артериальных и венозных тромбозов, выделяются и другие причины. В частности, к вероятным причинам артериального тромбоза сегодня относят:

- кардиоэмболизм (при фибрилляции предсердий, аневризме левого желудочка или межпредсердной перегородки, эндокардите, дефекте межпредсердной перегородки или открытом овальном окне, кардиальной опухоли);
- эмболию от артерии к артерии/artery-to-artery embolism (вследствие опухолевых или инфекционных процессов);
- расслоение стенки артерии;
- фиброзно-мышечную дисплазию (сонная и почечная артерия);
- кистозное адвентициальное заболевание;
- аневризматическое заболевание артерии с тромбозом *in situ*;
- травму, в том числе термическую (ожоги и обморожения);
- ущемление артерии (например, ущемление подколенной артерии, общее бедренное защемление в паховой связке);
- васкулит (первичный или вторичный);
- облитерирующий тромбангиит;
- инфекцию стенки артерии;
- ангиоспазм;

Таблица 1. Классификация тромбофилии

Врожденные (семейные или первичные) тромбофилии	
Дефицит антитромбина III Дефицит протеина С Дефицит протеина S АПС-резистентность Мутация фактора V Лейден Мутация протромбина (20210A) Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина	Безусловно подтвержденные данные
Стойкое увеличение концентрации и/или активности факторов свертывания крови: фибриногена, факторов II, VIII, IX или XI Дисфибриногенемия Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия Серповидно-клеточная анемия	Подтвержденные данные
Снижение уровня витамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA) Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1)	Слабые подтвержденные данные
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)	Нет подтверждающих данных
Приобретенная или вторичная тромбофилия	
Активный рак (включая миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания) Наличие АФА в диагностическом титре (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к анти-β <sub>2</sub> -гликопротеину I) Аутоиммунные нарушения (синдром Бехчета, глютеиновая болезнь, иммуновоспалительное заболевание кишечника, первичная иммунная тромбоцитопения, тяжелая миастения, ревматическая полимиалгия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), системный склероз, тиреоидит, геморрагический микротромбоваскулит (болезнь Шенлейна–Геноха), гранулематоз Вегенера) Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Ночная пароксизмальную гемоглобинурия Инфекция (пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, ВИЧ-инфекция) Гипергомоцистеинемия Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Дислипидемия, ожирение Микроальбуминурия, нефротический синдром и вероятная хроническая почечная недостаточность Обезвоживание Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) Беременность, послеродовой период Химиотерапия при лечении злокачественных новообразований (прием L-аспарагиназы, антиангиогенная терапия, цитотоксическая и иммуносупрессивная терапия, применение эритропоэтина, иммуномоделирующая терапия) Терапия эстрогенами или прогестероном Прием селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и ралоксифена)	

- сосудистую опухоль;
- аномалии сосудов (в том числе повышенную извитость сонных артерий, наличие артериовенозных шунтов);
- АФС (с вторичной АПС-резистентностью);
- синдром сгущения крови;
- выработку холодových агглютининов;
- криоглобулинемию;
- ряд вредных привычек (табакокурение, употребление наркотиков).

В число факторов риска венозных тромбозов включают также факт госпитализации, особенности операции (длительность, травматизм и вид используемого наркоза) и малую подвижность при неврологических заболеваниях (табл. 2).

К этому следует добавить и такие факторы риска, как возраст, семейный и индивидуальный тромботический

анамнез, принадлежность к мужскому полу, наличие не «0» группы крови, подключение венозного доступа, физический и психологический дистресс и ряд других.

Современная медицинская практика в России в учете всех этих состояний редуцирована и ориентируется на распознавание тромбофилии прежде всего по определению носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов, а также АФА после проведения соответствующего генетического и иммунологического обследования. В числе случаев тромбофилии помимо обозначенных выше мутаций фактора V Лейден и протромбина (20210A) рассматривается и носительство ряда полиморфизмов генов белков (генов-кандидатов), участвующих в реакциях системы гемостаза – фибриногена, рецепторов тромбоцитов (GPIIb и др.) и ферментов, ответственных за метаболизм метионина (МТГФР, метионин синтетазы – МТР и др.).



Таблица 2. Независимые факторы риска ТГВ и ТЭЛА

Факторы риска	Относительный риск	95 % доверительный интервал
Увеличение индекса массы тела на 10 кг/м <sup>2</sup>	1,08	1,05–1,11
Полостные операции	18,95	9,22–38,97
Госпитализация в стационар в связи с неотложным состоянием	5,07	3,12–8,23
Травма или перелом	4,56	2,46–8,46
Активная форма рака	14,64	7,73–27,73
Неврологическое заболевание со значительным снижением подвижности	6,10	1,97–18,89
Беременность или послеродовой период	4,24	1,30–13,84
Применение эстрогенсодержащих контрацептивов	4,03	1,83–8,89
Заместительная гормональная терапия у женщин	1,81	1,06–3,09

*Примечание.* Данные взяты из работ J. Heit et al. (2000) и M. Barsoum et al. (2010).

Многие клиницисты отрицают значимость генетической предрасположенности в развитии тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Действительно, прямая ассоциация может быть сомнительной, о чем свидетельствует ряд публикаций, в том числе ретроспективное когортное семейное исследование с привлечением 723 родственников I и II степени для 150 пациентов с венозными тромбозами (I. Martinelli et al., 1998). Собранные в этом исследовании данные представляют интересную информацию о величине тромботического риска у лиц с врожденными дефектами в системе физиологических антикоагулянтов, проявляемость которых сравнительно невелика. Так, кумулятивная пожизненная вероятность возникновения тромбоза (пенетрантность) среди носителей наиболее часто встречающейся семейной тромбофилии (мутации фактора V Лейден) составляет лишь около 10 %.

Действительно, мутация фактора V Лейден необязательно проявляется тромбинемией и/или повышением уровня D-димеров, полиморфизм генов, участвующих в обмене метионина, — гипергомоцистеинемией, а редкая гомозигота гена *PAI 1* — повышением активности PAI-1 и угнетением фибринолитических реакций. Можно ожидать высокой вероятности этих событий, но когда и в какой мере не поддается прогнозу. Очевидно и то, что реализация отмеченных генотипов в фенотипические (клинические) проявления зависит от дополнительных факторов риска, например обезвоживания или дистресса. В связи с этим существует точка зрения, что тромбоз является многофакторным (комплексным) заболеванием, которое проявляется, когда человек с идентифицированной тромбофилией подвергается воздействию дополнительных факторов риска, связанных с болезнью или обусловленных внешней средой.

Так, в соответствии с имеющимися в литературе данными, риск венозных тромбозных осложнений (ВТО) среди носителей мутации фактора V Лейден увеличивается с возрастом; большинство случаев происходит в возрасте старше 50–55 лет. У гомозиготных носителей мутации фактора V Лейден этот риск может быть еще выше под воздействием окружающей среды или других генетических факторов риска. Пенетрантность фенотипа тромбоза увеличивается среди пациентов с многочисленными генетическими дефектами (например, при сопутствующем дефиците анти-тромбина III, протеинов C или S). Этот же показатель зависит от воздействия приобретенных факторов риска, таких как применение комбинированных оральных контрацептивов, беременность или оперативное вмешательство. В частности, относительный риск ВТО среди гетерозиготных носителей мутации фактора V Лейден, принимающих эстрогенсодержащие противозачаточные препараты, увеличивается в 30 раз.

При всей этой важной и интересной информации неясно — в чем же заключается различие между факторами тромбогенного риска и собственно тромбофилией? И как часто можно и нужно диагностировать тромбофилию? При выяснении этих вопросов можно обратить внимание на определение клинической значимости тех или иных факторов риска, предрасполагающих к ВТО в соответствии с недавними рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, 2014) (табл. 3).

Достаточно сравнить данные табл. 1 и 3, чтобы увидеть существующие противоречия в обсуждаемой области медицинских знаний.

Как отмечалось выше, часто наличие у пациента тромбофилии отождествляется лишь с носительством того или иного известного врожденного фактора (или факторов) тромбогенного риска. Для оценки такой практики сотрудники Алтайского филиала Гематологического научного центра Минздрава России и Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России совместно с лабораторией фармакогенетики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН провели клинико-генетические исследования в 2010–2013 гг. в случайной выборке у 1306 подростков в возрасте 15–16 лет без явных признаков патологии. В результате носительство хотя бы 1 из 4 наиболее известных тромбогенных мутаций или полиморфизма (фактор V Лейден (1691), FII (20210), PAI-1 (–675) и МТГФР) было установлено в 91,8 % случаев (табл. 4). Однако невозможно согласиться с тем, что все эти люди «страдают» тромбофилией и их необходимо лечить и наблюдать.

Полученные данные имеют безусловную ценность, особенно в части выявления мутации фактора V Лейден и мутации протромбина (20210A) у отдельных под-

Таблица 3. Градация факторов риска развития тромбозомболических осложнений у кардиологических больных

№	Степень значимости	Условия, способствующие тромбозомболизму
1.	Значимые факторы риска (ОШ > 10)	Отрыв тромба; первые 3 мес после госпитализации по поводу СН/ФП; протезирование нижних конечностей, крупная травма; первые 3 мес после ИМ; предшествующие ВТО
2.	Умеренные факторы риска (ОШ = 2–9)	Артроскопическая хирургия; аутоиммунные болезни; гемотрансфузии; химиотерапия; застойная СН/ЛСН; ГЗТ; злокачественные опухоли; оральные контрацептивы; <b>тромбофилия</b> ; инсульты в анамнезе
3.	Слабые факторы риска (ОШ < 2)	Постельный режим > 3 дней; сахарный диабет; артериальная гипертензия; длительные путешествия; возраст; лапароскопическая хирургия; ожирение; беременность; варикозная болезнь

**Примечание.** ОШ – отношение шансов, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ЛСН – легочно-сердечная недостаточность, ГЗТ – гормонозаместительная терапия.

ростков, однако они всего лишь устанавливают факт наличия той или иной врожденной предрасположенности и их недостаточно для расчета абсолютного риска тромбоза в конкретном случае, без учета других, дополнительных факторов риска, например возраста. В этом отношении интересны результаты дополнительного исследования, проведенного в 3 поколениях кровных родственников в семьях подростков – носителей мутации фактора V Лейден и протромбина (20210A), отобранных в группу высокого тромбозомболического риска (рис. 1).

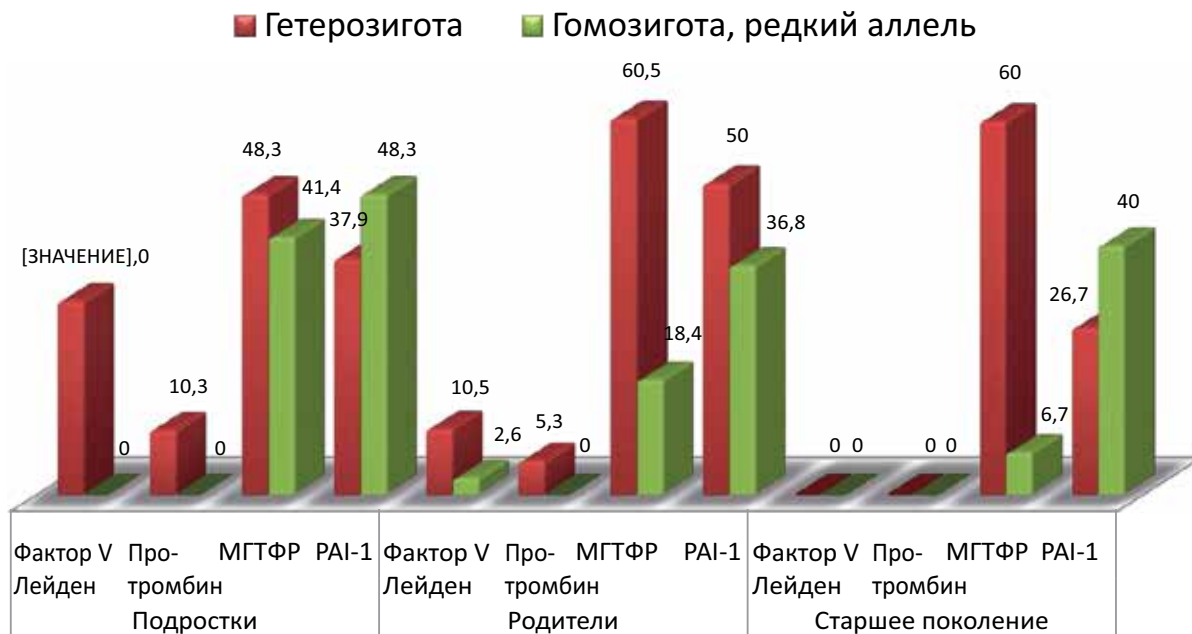
Показано, что частота встречаемости в таких семьях гетерозиготного варианта мутации фактора V Лейден и протромбина прогрессивно снижается от младшего к более старшим поколениям. Та же закономерность обнаружена и в отношении носительства редкой гомозиготы гена *МГТФР* (677 С/Т), которая на момент обследования в 11,7 % случаев сопровождалась повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови сверх возрастной нормы. Что интересно, наличие редкого аллеля PAI-1 (-675) 4G/4G было примерно одинаково вне зависимости от возраста – соответственно 48,3; 36,8 и 40 %. Резкое снижение встречаемости мутации фактора V Лейден и протромбина, редкой аллели гена *МГТФР* (677 ТТ) у пожилых людей мы связали со сравнительно большим числом фатальных сосудистых ишемий у представителей старшего поколения.

При изучении и оценке любых многокомпонентных и взаимосвязанных систем решающее значение имеет общее понимание терминологии (дефиниция), прежде всего в познании процессов, происходящих в организме и описываемых исследователем. В приложении к проблемам нарушений в системе гемостаза дефиниция имеет относительный характер, поскольку эта область медицинских знаний находится в ходе интенсивного развития, в то время как многие термины и понятия, такие как «агрегатное состояние крови», «внешний и внутренний механизмы свертывания крови», «коагулопатия потребления», «атромбия», «псевдогемофилия», «непрямые антикоагулянты» и др., еще используемые в литературе, глубоко историчны и не

отвечают современным представлениям о механизмах развития и средствах коррекции гемостатических событий. В связи с этим особо актуальной становится неоднозначность трактовки терминов «тромбофилия», «факторы тромбозомболического риска» и «гиперкоагуляционный синдром или состояние». Наиболее частое заблуждение среди клиницистов сегодня – замена понятия «фактор тромбозомболического риска» на понятие «тромбофи-

Таблица 4. Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови и генов фолатного метаболизма у подростков г. Барнаула Алтайского края

Ген	Генотип	Встречаемость, n (%)
<i>FII</i> (коагуляционный фактор II) (G/A)	20210 GG	1271 (97,3)
	20210 GA	35 (2,7)
	20210 AA	0 (0,0)
<i>FV</i> (коагуляционный фактор V, мутация фактора V Лейден) (G/A)	1691 GG	1264 (96,8)
	1691 GA	42 (3,2)
	1691 AA	0 (0,0)
<i>FGB</i> (фибриноген) (G/A)	(-455) GG	149 (62,3)
	(-455) GA	75 (31,4)
	(-455) AA	15 (6,3)
<i>PAI-1</i> (5G/4G)	(-675) 5G5G	269 (20,6)
	(-675) 4G5G	602 (46,1)
	(-675) 4G4G	435 (33,3)
<i>GPIIIa</i> (гликопротеин IIIa тромбоцитов) (T/C)	1565 TT	352 (78,7)
	1565 TC	90 (20,2)
	1565 CC	5 (1,1)
<i>МГТФР</i> (C/T)	677 CC	659 (50,5)
	677 CT	529 (40,5)
	677 TT	118 (9,0)
<i>МГТФР</i> (A/C)	1298 AA	224 (50,8)
	1298 AC	174 (39,5)
	1298 CC	43 (9,7)
<i>MTR</i> (B <sub>12</sub> -зависимая) (A/G)	2756 AA	274 (67,7)
	2756 AG	92 (22,7)
	2756 GG	39 (9,6)
<i>MTRR</i> (метионин синтетаза редуцтаза) (A/G)	66 AA	121 (27,9)
	66 AG	131 (30,3)
	66 GG	181 (41,8)



**Рис. 1.** Распределение мутаций и полиморфизмов в семьях подростков группы высокого тромботического риска, %. Статистически значимые различия: фактор V Лейден – 691G/A – сравнение в группах подростков и старшего поколения ( $p = 0,018$ ), МГТФР – 677 T/T – то же между подростками и старшим поколением ( $p = 0,033$ )

лия». Иными словами, носительство той или иной известной протромботической мутации или полиморфизма генов (участников гемостатических реакций и обмена метионина) зачастую рассматривается и диагностируется как тромбофилия, приводя к ее широко распространенной гипердиагностике (!), нанося моральный и иной вред пациентам и их родственникам. К сожалению, свой вклад вносит и неправомерное использование во врачебных заключениях слова «мутация» при определении результатов оценки носительства полиморфизмов генов (а значит, вариантов нормы по современным представлениям!) – участников системы гемостаза и метаболизма метионина: PAI 1, МГТФР, фибриногена, рецептора тромбоцитов GPIIa и ряда других генов-кандидатов.

Для дифференцирования факторов тромботического риска и тромбофилии решающим выходом из положения видится широкое введение в клиническую практику критериев диагностики одной из классических форм тромбофилии – АФС. Согласно рекомендациям ISTH, принятым в Саппоро (1998) и Сиднее (2006), диагноз «антифосфолипидный синдром» считается достоверным при сочетании хотя бы одного или более клинических проявлений данной патологии (сосудистый тромбоз, патология беременности) с результатами специальных лабораторных исследований (эффекты волчаночного антикоагулянта, АФА в диагностическом титре) (табл. 5).

Считаем возможным и необходимым распространить данный подход (предусматривающий сочетание тех или иных факторов риска наряду с состоявшимся

**Таблица 5.** Критерии диагностики АФС

Клинические критерии	Лабораторные критерии
<p><b>1. Сосудистый тромбоз:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– один или более случаев артериального и/или венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе или ткани;</li> <li>– тромбоз должен быть подтвержден доплеровским исследованием или гистологически;</li> <li>– морфологически должны быть признаки тромбоза без значительного воспаления сосудистой стенки.</li> </ul> <p><b>2. Патология беременности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 и более необъяснимых случаев прерывания беременности до 10 нед гестации с исключением анатомических, генетических, гормональных причин и хромосомных нарушений;</li> <li>– 1 или более случаев внутриутробной гибели нормального плода после 10 нед гестации;</li> <li>– 1 или более случаев преждевременных родов недоношенным плодом до 34 нед гестации, протекающей с выраженной фетоплацентарной недостаточностью или тяжелым гестозом</li> </ul>	<p><b>1. Антикардиолипидные антитела:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– наличие изотипов IgG и IgM в высоких титрах в 2 или более исследованиях с промежутком не менее 12 нед;</li> <li>– выявление стандартизированным методом ELISA антител IgG, IgM к <math>\beta_2</math>-GPI</li> </ul> <p><b>2. Волчаночный антикоагулянт</b> Обнаруживается в 2 или более последовательных исследованиях с промежутком не менее 12 нед</p>

тромбозом или синдромом потери плода) в повседневную диагностическую практику для всех вариантов тромбофилии, что позволит устранить терминологическую путаницу и очертить условия для применения антитромботических препаратов в целях вторичной тромбопрофилактики. Помимо АФС, к тромбофилии по тем же критериям могут быть отнесены синдром Труссо (мигрирующие венозные тромбозы в присутствии ракового прокоагулянта), синдром Мошковича (артериальные микротромбозы на фоне циркуляции в крови крупных муьлгимеров фактора Виллебранда при недостаточности металлопротеиназы ADAMTS-13), гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа (подкожные и системные венозные тромбозы при наличии антигепариновых антител) и ряд других патологических состояний.

Таким образом, носительство различных факторов тромбогенного риска без их реализации в виде тромбозов и синдрома потери плода не может быть отнесено к тромбофилии (рис. 2).

Очевидно, что тромбофилия по существу не является болезнью, но представляет собой патологическое состояние, обусловленное комбинацией факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), информация о котором (которых) может быть получена по данным индивидуального анамнеза. Она может быть унаследована или связана с болезнью (например, с онкологическими заболеваниями), приемом лекарственных препаратов (например, оральных контрацептивов, стимуляторов эритропоэза) или состоянием здоровья (например, беременностью, послеродовым

периодом). Понимание и принятие данного положения имеет принципиальное значение, поскольку восприимчивость к болезни не подразумевает под собой наличие показаний для первичной или вторичной профилактики или лечения.

В настоящее время описано более 100 факторов тромбогенного риска и состояний, относящихся к тромбофилиям, способных в своем сочетании привести к сосудистым катастрофам. Однако мы считаем не вполне верным деление этих факторов на наследственные (врожденные) и приобретенные, поскольку подавляющее большинство заболеваний и отклонений у человека генетически детерминировано. В основу классификации факторов тромбогенного риска можно положить *длительность* воздействия на организм человека и *управляемость* со стороны пациента или с помощью средств современной медицины для снижения вероятности артериального или венозного тромбоза.

Неуправляемые факторы риска — возраст, семейный и личный тромботический анамнез, носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов, малая подвижность, связанная с тяжелой травмой, не «0» группа крови, системные проявления ангиодисплазии и ряд других — не поддаются коррекции и сопровождают человека пожизненно. Гораздо более многочисленны временные и сравнительно более управляемые факторы риска, которые в свою очередь могут быть разделены на *связанные с образом жизни* (например, вредные привычки, гиподинамия, дистресс при психических и физических перегрузках), *индивидуальными особенностями* (беременность), *обусловленные болезнью или патологи-*

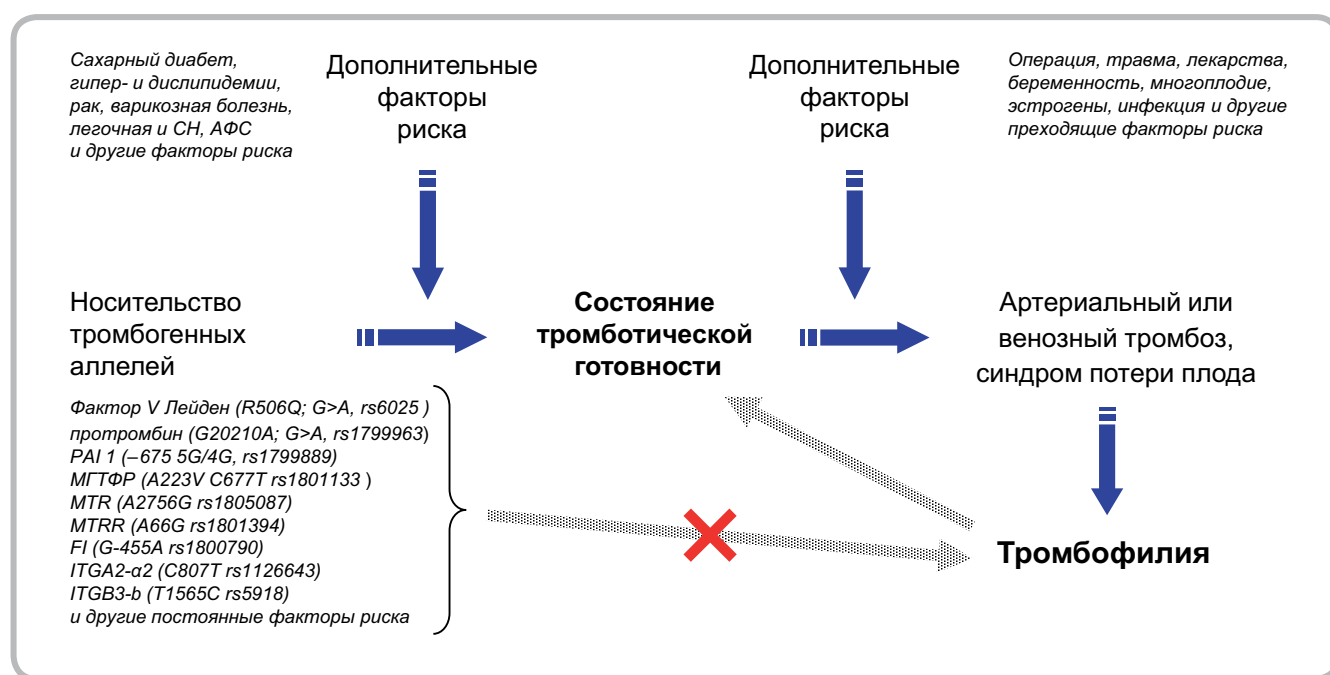


Рис. 2. Связь факторов тромбогенного риска, тромботической готовности и тромбофилии в генезе тромбозов синдрома потери плода



**ческим состоянием** (сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца) и **ятрогенные** — вызванные медицинским вмешательством (операцией, а также назначением ряда медикаментов — см. выше). Управляемость этих факторов риска различна и должна рассматриваться с точки зрения, как этиологии, так и патогенеза тромбообразования, во всех случаях индивидуально. Если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении пожизненно действующих факторов риска, то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, гепаринопрофилактика, назначение фолатно-витаминного комплекса при избыточном содержании в крови гомоцистеина (более 15 мкмоль/л), снижение вязкости крови при полиглобулии и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его клинической манифестации.

Предрасполагающие к тромбозу факторы риска удастся выявить, по крайней мере, в половине случаев и это весьма поучительно, поскольку распознать отдельные из десятков описанных факторов риска в каждом конкретном случае не представляется возможным вследствие ограниченного времени общения специалиста с больным и высокими затратами на исследования. Тем не менее для лабораторного выявления причин, способствующих возникновению тромбоза можно рекомендовать следующий спектр коагулологических, амидолитических, иммунологических и генетических исследований (табл. 6).

Выбор тех или иных методов исследования, представленных в настоящей таблице, не регламентирован и зависит от возможностей лаборатории, а также информированности специалистов и востребованности ими. Однако можно учесть, что в случае выяснения причин артериального тромбоза сравнительно более высокую значимость имеют признаки высокой вязкости (сгущения) крови, повышение уровня фактора Виллебранда и обозначенных в таблице факторов свертывания крови, гиперагрегация тромбоцитов и гипергомоцистеинемия. Венозным же тромбозам чаще всего предшествует умеренное снижение активности физиологических антикоагулянтов, резкая их недостаточность уже способствует развитию тяжелых смешанных (по локализации) сосудистых ишемий (табл. 7).

Такому же смешанному типу тромбозов способствуют и проявления АФС, сочетающегося с вторичной АПС-резистентностью, сведения о которых приводились в табл. 5. В целом же в задачи настоящей публикации не входил подробный разбор схем обследования в этом направлении, хотя этот вопрос, безусловно, актуален.

Общепринятых показаний для проведения лабораторных исследований с целью выявления возможных причин тромбообразования не существует. Имеются рекомендации о необходимости такого поиска при идиопатическом (спонтанном) или повторном венозном тромбозе, первом случае тромбоза в молодом возрасте ( $\leq 30-45$  лет для венозного тромбоза,  $\leq 50-55$  лет для артериального тромбоза), наличии

Таблица 6. Спектр лабораторных исследований для выявления факторов тромбогенного риска

Вид исследований	Определяемый показатель
Общий анализ крови	Количество эритроцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов Определение группы крови
Общий скрининг коагулограммы	Протромбиновый тест, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое/рептилазное время, концентрация фибриногена
Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза	Агрегация тромбоцитов на агрегометре с различными агонистами. Исследование на наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа: определение антител к комплексу гепарин – 4-й фактор тромбоцитов (антигепариновый), оценка гепаринзависимой агрегации тромбоцитов. Антиген фактора Виллебранда. Активность металлопротеиназы ADAMTS-13
Коагуляционное звено гемостаза	Активность факторов свертывания крови II, VIII, IX, XI и XIII. Выявление волчаночного антикоагулянта (антител, обладающих способностью удлинять время свертывания в фосфолипид-чувствительных коагуляционных тестах с подтверждающими исследованиями). Оценка полимеризации (самосборки) фибрин-мономера при диагностике дисфибриногенемии
Физиологические антикоагулянты	Активность и антиген антитромбина III и протеина С. Активность общего и свободного протеина S. АПС-резистентность. Уровень TFPI
Фибринолитическая активность крови	Уровень плазминогена, t-PA, PAI-1 и TAFI
Генетические исследования	Носительство мутации фактора V Лейден (1691 G/A), мутации протромбина (20210 G/A) и ряда других (см. табл. 4). Мутация тирозинкиназы JAK2 (Янус-киназы)
Дополнительные исследования	Антифосфолипидные аутоантитела к кардиолипину и $\beta_2$ -GPI. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови (базальный и после нагрузки метионином)

**Таблица 7.** Связь активности антитромбина III в плазме крови с фенотипическими проявлениями его недостаточности

Активность антитромбина III	Клинические проявления
Менее 5 %	Развитие тяжелых, несовместимых с жизнью тромбозов магистральных вен и артерий, возникновение ишемий и инфарктов органов в детском возрасте
В диапазоне от 18 до 40 %	Склонность к рецидивирующим тромбозам, которые чаще возникают в возрасте старше 16 лет. Больные при этом нередко гибнут от ишемического инсульта, ИМ, тромбоза мезентериальных сосудов
В диапазоне от 50 до 60 %	Ассоциируется с венозными тромбозами или ДВС-синдромом на фоне сепсиса, тяжелой травмой, в послеоперационном периоде, при синдроме потери плода, длительном или высокодозном использовании обычного или низкомолекулярного гепарина

семейного тромботического анамнеза (у родственников первой линии с тромбозом в молодом возрасте); тромбозе необычной локализации (церебральной, воротной, печеночной вены, мезентериальных и почечных артерий и вен, сосудов верхних конечностей), молниеносной пурпуре новорожденных, тромбозах, возникших на фоне приема варфарина (варфариновый некроз кожи) или гепарина. При принятии решения о назначении комбинированных оральных контрацептивов или ГЗТ рекомендуется исключение носительства мутации фактора V Лейден и мутации протромбина (20210A). Для исключения АФС целесообразно обследовать женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Полученная информация может быть полезна для индивидуального решения вопроса о необходимой длительности приема антикоагулянтов для вторичной тромбопрофилактики после состоявшегося венозного тромбоза и ТЭЛА. В целом существующие показания для обследования на наличие факторов тромбогенного риска обуславливаются клинической картиной и исключают необходимость обследования всего населения по целому ряду соображений: затратам на диагностику, способности вызвать необоснованное беспокойство и страх членов семей, возможным проблемам при медицинском страховании.

Последнее положение нам видится спорным. В соответствии с представлениями и собственными данными Алтайского филиала Гематологического научного центра Минздрава России формирование группы высокого тромбогенного риска и ведение соответствующего регионального регистра необходимо инициировать как можно раньше, с детского возраста, для того чтобы иметь возможность внедрения в практику здравоохранения принципов первичной тромбопрофилактики сосудистых ишемий, бесплодия и осложнений

беременности, что, безусловно, отразится на здоровье нации при масштабировании данных подходов. Поставленная задача может быть достигнута прежде всего за счет организации своевременного выявления и модификации управляемых факторов риска, подключения к этой работе широкой сети российских центров здоровья.

В реальной медицинской практике выявление всех возможных причин, предрасполагающих к тромбозу, часто весьма проблематично в силу разных причин. И в случаях необходимости быстрого принятия решения о назначении противотромботических препаратов (например, при наличии клинических признаков претромбоза — тромбирования иглы при венепункции, замедления венозного кровотока при ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей, перманентных признаках органной дисфункции, осложнениях беременности, в том числе при нарушении фетоплацентарного кровотока и др.), ведущие позиции при обследовании больных приобретают методы исследования системы гемостаза, позволяющие оперативно выявлять и измерять нарастающую тромбогенность крови, требующую коррекции.

В этом месте необходимо снова вернуться к теме дефиниции. Как известно, термины «тромбофилия» и «повышенная свертываемость крови» часто используют как синонимы, в то время как на самом деле эти понятия различны. Повышенная свертываемость крови или «гиперкоагуляционный синдром/состояние» — это лабораторный феномен, посредством которого *in vitro* специальными методами анализа системы гемостаза распознаются активация тромбоцитов и процесса образования фибрина, и в ряде случаев подавление фибринолитических реакций. Повышенная свертываемость крови может провоцироваться лекарствами, используемыми для лечения кровотечения при гемофилии, сепсисом, воспалением, хирургическим вмешательством, стазом крови, атеросклерозом и многими другими факторами и состояниями. Но она может проявляться и гипокоагуляцией при анализе коагулограммы — в случае развития варфаринового некроза кожи, связанного с врожденным дефицитом протеина С на фоне лечения кумаринами, гепарин-индуцированной тромбоцитопении при назначении гепарина и эффектах волчаночного антикоагулянта, свойственных АФС. Следовательно, такие понятия как «гиперкоагуляционный синдром» или «гиперкоагуляционное состояние» не отвечают сути патологического процесса и должны быть рассмотрены как несостоятельные и устаревшие.

Нами предлагается альтернативное, клинически оправданное понятие — «состояние тромботической готовности», которое способно объединить в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию или гипокоагуляцию, повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд отмеченных выше клинических признаков предтромбоза. Соответ-

ственно, реализация этой готовности при сохраняющихся факторах риска и их умножении (например, операции, травме, воспалении, неотложном состоянии, иммобилизации, СН, обезвоживании, дистрессе, приеме эстрогенов и др.) проявляется сосудистой катастрофой. Таким образом, состояние тромботической готовности формируется при кооперации различных факторов тромбогенного риска и непосредственно предшествует тромбозу, а также сопровождает его при отсутствии или низкой эффективности антитромботической терапии (см. рис. 2).

К лабораторным маркерам состояния тромботической готовности можно отнести активацию тромбоцитов — по данным исследования их функциональной активности на агрегометре или по увеличению экспрессии  $\beta$ -тромбомодулина, а также 3-го и 4-го пластиночных факторов. Не менее значимым свидетелем такой готовности является нарастание концентрации ряда маркеров активации свертывания крови и состоявшегося фибринолиза — тканевого фактора, активированного фактора VII, комплекса тромбин—анти тромбин, фрагмента протромбина 1 + 2, фибринопептида А, растворимых комплексов фибрин-мономера и D-димеров. Последним принадлежит особая роль, учитывая опыт их широкого применения в клинической практике для диагностики венозного тромбоза и контроля над эффективностью применения антикоагулянтов.

В последнее десятилетие появились новые перспективные подходы, претендующие на особую роль в распознавании тромботической готовности. В этом направлении большие перспективы имеет тест калиброванной тромбографии (тест генерации тромбина, ТГТ), предложенный Н. Hemker et al. (2000—2006), позволяющий с высокой точностью измерять динамику как образования, так и инактивации тромбина — ключевого фермента свертывания крови. В ходе выполнения ТГТ (при использовании флуориметра и компьютерной обработки данных) измеряют площадь и пик кривой генерации тромбина, имеющей восходящую часть, участок достижения максимума и нисходящую часть, характеризующую инактивацию этого фермента. Данный тест реагирует на любые посылы к активации свертывания в плазме крови и в связи с этим носит интегральный характер. Другой новый метод исследования — оценка пространственной динамики роста сгустка фибрина — был разработан в лаборатории физической биохимии Гематологического научного центра Минздрава России и описан в ряде фундаментальных и прикладных работ. Анализ при его выполнении проводится в тонком слое плазмы, свертывание в которой активируется тканевым фактором, фиксированным на одной из сторон измерительной кюветы. В ходе исследования ведется видеосъемка растущего сгустка фибрина, параметры которого позволяют судить о ди-

намике фибринообразования во времени и пространстве, в двух системах координат. Появление этих «глобальных» подходов обозначает несомненный прогресс в области стандартизации и совершенствования диагностики широкого спектра нарушений гемостаза, они могут применяться для отбора пациентов группы риска по тромботическим и геморрагическим осложнениям, но необходимо учитывать, что анализу в них подлежит, как правило, плазма, лишенная тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, что исключает влияние клеточной составляющей крови на получаемые результаты.

В целом можно подчеркнуть, что сегодня очень важно дистанцироваться от гипердиагностики тромбофилии и использования такого заключения как фатального и неуправляемого при объяснении тяжелых сосудистых осложнений и смерти больных в медицинской практике. Пути выхода из этого положения существуют, и они кроются в понимании и единстве терминологии, касающейся сути процесса, и учете возможностей управления факторами тромбогенного риска.

#### Клинические случаи

##### Пример № 1

*Больной Ш. В., 43 года, житель района Алтайского края. Обратился в клинику в 2005 г. в связи с высоким уровнем гемоглобина (более 180 г/л), повышением артериального давления (до 180/100 мм рт. ст.), жалобами на сжимающие боли в области сердца, одышку, сердцебиение, головные боли. У отца — высокий уровень гемоглобина (170—190 г/л), артериальная гипертензия. Дед пациента умер от ишемического инсульта. В возрасте 51 года пациент перенес ИМ, страдает транзиторными ишемическими атаками. При исследовании крови больного определены следующие показатели: гемоглобин — 184 г/л, эритроциты —  $5,5 \times 10^{12}/л$ , гематокрит — 48,1 %. По данным липидограммы: высокий уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности. В ходе обследования были исключены миелопролиферативные заболевания, а также симптоматический эритроцитоз, обусловленный патологией легких, почек и печени. Уровень гомоцистеина в крови оказался повышенным — 21,0 мкмоль/л.*

*По данным коагулограммы найдены высокие уровни маркеров тромбинемии (по количеству растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димеров), повышение агрегации тромбоцитов при оценке их функции с адреналином и коллагеном; замедление времени XIIa-зависимого фибринолиза, повышение активности фактора VIII. После генетического обследования установлено сочетанное носительство мутации протромбина (G20210A) G/A с полиморфизмом МТГФР (677) C/T, PAI-1 4G/5G, фибриногена (–455) G/A и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa T/C.*

*Заключение. Наличие следующих факторов тромбогенного риска: носительство полиморфизмов гена про-*

тромбина (G20210A) G/A, МТГФР (677) С/Т, PAI-14G/5G, фибриногена и тромбоцитарного рецептора фибриногена GРIИa T/C; семейная полиглобулия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия. Состояние тромботической готовности, обусловленное повышением уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина, D-димеров) и гиперактивацией тромбоцитов.

**Рекомендовано.** Проведение курсов первичной тромбопрофилактики, направленной на нормализацию уровня гомоцистеина (применение фолатно-витаминного комплекса, длительно); коррекцию гиперагрегационного синдрома (антиагреганты после установления чувствительности к ним, длительно), тромбинемии (низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах); устранение полиглобулии (цитаферез, гирудотерапия); коррекцию гиперлипидемии с применением статинов, подбор оптимальных препаратов для гипотензивной терапии. Динамический контроль маркеров тромботической готовности (2 раза в год) и, при необходимости, проведение повторного курса тромбопрофилактики.

**Результат.** За прошедшие 10 лет наблюдений при соблюдении рекомендаций у больного высокий риск артериальной ишемии реализован не был, диагноз тромбофилии исключен, поскольку документированных, клинически значимых эпизодов тромбоза определено не было.

#### Пример № 2

**Больная М.Т.,** 49 лет, жительница района Алтайского края, обследована и прошла консультацию в ноябре 2010 г. в подостром периоде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу с поражением подкорковых структур с явлениями дизартрии, тетрапареза, нарушений функции тазовых органов, для уточнения причин тромбоза сосудов головного мозга. Выявлен отягощенный тромботический анамнез по материнской линии. При обследовании определены носительство полиморфизма гена МТГФР (677) T/T в сочетании с гипергомоцистеинемией (22,0 мкмоль/л), гиперагрегационный синдром с явлениями аспиринорезистентности, повышенные активности фактора VIII (210 %), высокий уровень маркеров тромбинемии (по количеству растворимого фибрина, D-димеров).

**Заключение.** Тромбофилия, обусловленная полиморфизмом гена МТГФР (677) T/T и повышением активности фактора VIII, реализованная острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Состояние тромботической готовности (повышение активности тромбоцитов, тромбинемия).

**Рекомендовано.** В связи с установлением аспиринорезистентности препараты аспирина заменены на клопидогрел. Назначен курс лечения препаратом ангиовит и курс гепаринопрофилактики низкомолекулярными гепаринами. Повторное обследование на наличие состояния тромботической активности — раз в 2–3 мес.

#### Пример № 3

**Больная Н.О.,** 69 лет, жительница г. Барнаула. С 30.08 по 16.09.2010 г. находилась в ортопедическом отделении Алтайской краевой клинической больницы с диагнозом «идиопатический двусторонний деформирующий коксартроз III степени». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, II стадии, риск 2, хроническая СН I, функциональный класс II, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность I степени. 02.09.2010 проведена плановая операция — тотальное цементное эндопротезирование тазобедренного сустава. Учитывая, что данное оперативное вмешательство относится к тромбоопасным, в качестве средства тромбопрофилактики был назначен дабигатрана этексилат (per os по 110 мг через 4 ч после операции, далее по 220 мг 1 раз в сутки). На 5-е сутки после операции у пациентки при плановом дуплексном исследовании вен нижних конечностей определен субклинический тромбоз суральных вен справа.

Данные генетического обследования — мутация фактора V Лейден (1691) G/A, полиморфизм генов МТГФР (677) T/T.

При лабораторном исследовании гемостаза после факта установления тромбоза найден высокий уровень маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и D-димеров). Наряду с этим в эхитоксовом тесте, рекомендованном для мониторинга действия дабигатрана, характерного для приема этого прямого орального антикоагулянта удлинения времени свертывания не наблюдалось. Выяснено, что последнее было связано с низкой комплаентностью пациентки, негласно отказавшейся от приема дабигатрана.

**Заключение.** Тромбофилия, обусловленная мутацией фактора V Лейден (1691) G/A и полиморфизмом гена МТГФР (677) T/T, варикозной болезнью нижних конечностей, операцией по поводу замены тазобедренного сустава. Тромбоз суральных вен справа в раннем послеоперационном периоде. Состояние тромботической готовности, обусловленное повышением уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и D-димеров).

**Рекомендовано.** Применение эноксапарина натрия в лечебной дозе (подкожно, 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч).

Определение уровня гомоцистеина, агрегационной функции тромбоцитов. Контроль уровня маркеров тромбинемии и дуплексное сканирование вен нижних конечностей — через 1 и 3 мес после операции. Решение вопроса о переводе на прием непрямых антикоагулянтов — антагонистов витамина K (после консультации психолога и с учетом данных исследования системы гемостаза).

Можно заметить, что приведенные выше, разноплановые клинические примеры объединяет влияние широкого спектра постоянных или временных факторов тромбогенного риска. Однако именно наличие или отсутствие у пациентов состояния тромботической готовности, определяемой по объективным лаборатор-



ным данным, дает основание для применения средств антитромботической направленности. При этом целесообразны действия, направленные на коррекцию модифицируемых или управляемых факторов тромбогенного риска (борьба с полиглобулией, артериальной гипертензией, гиподинамией, гипергликемией, нормализация липидного обмена, венозного кровотока, отказ от приема эстрогенсодержащих препаратов, снижение травматичности плановых оперативных вмешательств посредством выбора малоинвазивных вариантов и др.).

### Заключение

В лекции приводится позиция, основанная на собственном многолетнем опыте оказания помощи больным с факторами тромбогенного риска и рецидивирующими тромбозами. Предложенные подходы к пониманию проблемы тромбофилии можно изложить в следующих тезисах.

1. Большинство людей-носителей постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают тромбозами на протяжении жизни, хотя и имеют вероятность развития этой патологии. Тем не менее наличие факторов тромбогенного риска часто приравнивается к тромбофилии, что приводит к гипердиагностике тромбофилии, особенно во время беременности, и ведет к необоснованной полипрагмации. Очевидно, что тромбофилией могут быть обозначены лишь те состояния, которые проявили себя повторными тромбозами или синдромом потери плода в инди-

видуальном анамнезе, как это было сделано ISTH в 1998–2006 гг. в отношении формирования критериев диагностики АФС.

2. Между наличием факторов тромбогенного риска и тромбозом выделяется состояние предтромбоза, часто описываемое как «гиперкоагуляционный синдром/состояние». Более оправданно использование альтернативного понятия – «состояние тромботической готовности», способного объединить в себе лабораторно выявляемую склонность к свертыванию крови и клинические признаки предтромбоза. Именно реализация этой готовности при сохраняющихся факторах тромбогенного риска и их сочетании с высокой вероятностью способна проявиться сосудистой катастрофой.

3. Состояние тромботической готовности предшествует тромбозу, а также сопровождает его. Для выявления данного состояния необходимо учитывать активность тромбоцитов и уровень маркеров активации коагуляционного звена гемостаза – прежде всего D-димеров. В то же время хорошие перспективы имеют новые интегральные методы исследования системы гемостаза – ТГТ и оценка пространственной динамики роста сгустка фибрина, способные обнаружить тромботическую готовность при наличии большого спектра факторов тромбогенного риска. Показания данных тестов, с учетом клинической картины, могут рассматриваться как объективная предпосылка к назначению антитромботических препаратов.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Heit J.A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. In: Kitchens C.S., Kessler C.M., Konkle B.A., eds. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. Pp. 205–39.
2. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2):e419S–94S.
3. Lopes L.C., Eikelboom J., Spencer F.A. et al. Shorter or longer anticoagulation to prevent recurrent venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2014;4(7):e005674.
4. McManus R.J., Fitzmaurice D.A., Murray E., Taylor C. Thromboembolism. Clin Evid 2011;2011:pii:0208.
5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008. [Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of violations of a hemostasis. Moscow: N'yudiamed, 2008. (In Russ.)].
6. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. [Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. et al. Modern methods of recognition of a condition of trombotichesky readiness. Barnaul: Izd-vo Altai State University, 2011. (In Russ.)].
7. Момот А.П., Строзенко Л.А., Цывкина Л.П. и др. Первичная тромбопрофилактика у детей Алтайского края на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска. Методические рекомендации для врачей педиатров, клинических ординаторов и интернов. Барнаул: Изд-во АГМУ, 2013. [Momot A.P., Strozenko L.A., Tsyvkina L.P. et al. Primary tromboprolaktika at children of Altai Krai on the basis of identification and modification of constant and temporary factors of trombogenny risk. Methodical recommendations for pediatricians, clinical interns and interns. Barnaul: Izd-vo AGMU, 2013. (In Russ.)].
8. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови. Гематология и трансфузиология 2010;2:32–9. [Namestnikov Yu.A. The test of generation of thrombin – an integrated indicator of a condition of system of fibrillation. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Blood Transfusion 2010;2:32–9. (In Russ.)].
9. Сошитова Н.П., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Использование глобальных методов оценки состояния гемостаза при сепсисе. Проблемы клинической медицины 2012;1:27–35. [Soshitova N.P., Pantelev M.A., Ataulkhanov F.I. Use of global methods of an assessment of a condition of a hemostasis at sepsis. Problemy klinicheskoy meditsiny = Problems of Clinical Medicine 2012;1:27–35. (In Russ.)].