

## Тромбофилия как причина тромбоза лёгочных артерий

С.И. Овчаренко, Е.А. Сон, Е.А. Окишева, И.М. Королёва

Кафедра факультетской терапии № 1,  
Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии ММА им. И.М. Сеченова

Важность проблемы венозного тромбоза и лёгочной эмболии в практике врачей многих специальностей не вызывает сомнений.

Применительно к пульмонологии понятие тромбоза непосредственно связано с понятием тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА).

ТЭЛА – это окклюзия артериального русла лёгких тромбом, первично образовавшимся в венах большого круга кровообращения, либо в полостях правого отдела сердца и мигрирующим в сосуды лёгких с током крови.

Однако, помимо тромбоэмболии лёгочной артерии, может встречаться и её тромбоз, который развивается существенно реже и возникает *in situ* в дистальных ветвях артерий в условиях застоя крови и полицитемии (например, при пороках сердца) и у женщин, принимающих оральные контрацептивы. Помимо этого, особое внимание заслуживает рассмотрение состояния, при котором тромбозы возникают при недостатке факторов противосвёртывающей и фибринолитической систем, и определяется понятием «тромбофилия».

В настоящее время выделяют большое число первичных (генетически обусловленных) тромбофилий, отличающихся друг от друга по этиологии, характеру нарушений в системе гемостаза. Иллюстрацией одного из таких состояний является следующее клиническое наблюдение.

Больная С., 49 лет, поступила в Клинику факультетской терапии и интервенционной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова 09.01.2007 г.

Жалобы при поступлении: на одышку при минимальной физической нагрузке, колющие боли в нижних отделах грудной клетки, усиливающиеся при движениях, кашле и глубоком дыхании. приступообразный кашель с трудно отделяемой мокротой, усиливающийся в положении лежа, повышение температуры тела до 37,5 °С, повышение АД до 160/90 мм рт. ст., общую слабость, повышенную утомляемость.

Больная проживает в Москве, имеет высшее образование. В течение жизни работала бухгалтером и продолжала работать по данной специальности на момент госпитализации. Матери больной 74 года, страдает раком молочной железы, отец 78 лет, страдает хроническим бронхитом, гипертонической болезнью. Больная замужем, детей не имеет по собственному желанию. Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Из перенесённых заболеваний: отмечает частые простудные заболевания с длительным субфебрилитетом. В 2005 г. был выявлен аутоиммунный тиреоидит, смешанный эутиреоидный зоб 1 ст.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной с июля 2005 г., когда стала отмечать периодическое появление сухого кашля, по поводу чего не обследовалась и не лечилась. В июле 2006 г. появилась нарастающая слабость, субфебрильная температура, усилился непродуктивный кашель. После амбулаторного обследования была диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония (рис. 1) и проведён курс антибактериальной терапии, на фоне чего при рентгенографии органов грудной клетки выявлена некоторая положительная динамика. В сентябре 2006 г. отмечено усиление кашля, появление колющих болей в боковых отделах грудной клетки при глубоком дыхании и резких движениях. 15.10.2006 г. отмечен подъём температуры до 38,5 °С, усиление кашля, болей в грудной клетке, появление кровохарканья, одышки. Бригадой СМП госпитализирована в ГKB № 11, где после обследования и проведения рентгенографии органов грудной клетки (рис. 2) диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония. На фоне проводимой антибиотикотерапии состояние больной несколько улучшилось, однако 1 ноября 2006 г. вновь отмечены эпизоды кровохарканья, подъём температуры тела до фебрильных значений, усиление бо-

лей в грудной клетке. На рентгенограмме органов грудной клетки (рис. 3) отмечено появление левостороннего плеврального выпота. По результатам КТ грудной клетки без контрастирования (рис. 4) диагностирована тромбоэмболия субсегментарных ветвей лёгочной артерии, двусторонняя полисегментарная инфарктная пневмония, двусторонний плевральный выпот. Проводилась антибактериальная терапия, лечение антикоагулянтами (фрагмин 5000 ЕД/сут). На этом фоне самочувствие улучшилось, температура тела нормализовалась, кровохарканье не рецидивировало. В поисках источника тромбоэмболии проведено УЗДГ сосудов нижних конечностей (источник не обнаружен), при лабораторном обследовании данных за васкулит не получено. При проведении ЭГДС, колоноскопии, бронхоскопии онкопатологии не выявлено. После выписки чувствовала себя удовлетворительно, однако отмечался приступообразный сухой кашель, сохранялась слабость, одышка при незначительной физической нагрузке, боли в нижних отделах грудной клетки при дыхании, кашле, резких движениях, в связи с чем 09.01.2007 г. больная была госпитализирована в Клинику факультетской терапии и интервенционной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова.

При поступлении состояние больной относительно удовлетворительное. Рост 168 см, вес 68 кг. Температура тела 36,9 °С. ЧД 20 в мин. Кожные покровы чистые, обычной влажности и окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отмечается некоторая гипермобильность в лучезапястных суставах. При перкуссии лёгких – притупление перкуторного звука в базальных отделах с обеих сторон, при аускультации в лёгких на фоне жесткого дыхания – в базальных отделах лёгких его резкое ослабление, с обеих сторон в нижних отделах выслушивается шум трения плевры. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 90 ударов в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот имеет отвислую форму, при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка перкуторно не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена. В неврологическом статусе без очаговой и менингеальной симптоматики.

В общем и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не выявлено. В иммунологическом анализе крови обращало на себя внимание лишь незначительное повышение Ig A до 350 мг/дл (нормальные значения 50–300). Анализ мочи и кала – без патологии.

Общий анализ мокроты: вязкая консистенция, слизисто-гнойный характер, лейкоциты 10–30–50 в поле зрения, местами в скоплениях до негустого, эритроциты – единичные в препарате, эпителий цилиндрический – много, эпителий плоский – немного, макрофаги – много, эозинофилы местами 0–1–3 + распад, спиралей Куршмана нет, кристаллы Шарко-Лейдена немного; клетки сердечных пороков, эластические волокна, атипичные клетки, микобактерии туберкулеза – не найдены. При бактериологическом анализе мокроты выявлен рост *Candida sp.* 105.

При проведении стандартной коагулограммы отклонений от нормы отмечено не было: АЧТВ 0,93 (нормальные значения 0,75–1,25), протромбиновый индекс 104 % (нормальные значения 86–110 %), фибриноген 2,87 г/л (нормальные значения 1,8–4,0 г/л), растворимые комплексы фибринмономеров (РКФМ) 0,360 (нормальные значения 0,350–0,470), тромбиновое время 31 с (нормальные значения 27–33 с).

Маркеры системных васкулитов не отклонялись от нормальных значений: сANCA (АТ к протеиназе 3) 1,07 ед/мл (нормальные значения 0–5), рANCA (АТ к миелопероксидазе) 2,11 ед/мл (нормальные значения 0–5).

При рентгенографии органов грудной клетки в S2 верхней доли правого лёгкого определяется участок уплотнения лёгочной ткани размером 2 i 2 см, в других отделах лёгких свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни лёгких структурны. Диафрагма расположена на уровне переднего отрезка 5 ребра. Плевральные синусы свободны. Сердце и аорта рентгенологически не изменены. Учитывая наличие в анамнезе ТЭЛА, рентгенологическая картина могла соответствовать постинфарктному фиброзу или инфаркту верхней доли правого лёгкого.

По данным КТ органов грудной клетки от 17.01.07 в 6 сегменте правого лёгкого субплеврально определяется участок уплотнения неправильной формы, неоднородной структуры с тяжами к костальной плевре. Аналогичные участки меньших размеров определяются в 8 сегменте правого лёгкого и в 10 сегменте левого лёгкого. В базальных отделах обоих лёгких определяются множественные участки фиброза. Пневматизация и васкуляризация лёгочной ткани других отделов не изменена. В левой плевральной полости определяется

небольшое количество жидкости с осумкованием в задне-базальном отделе. Визуализированы просветы крупных бронхов до уровня сегментов. Структуры средостения, корней лёгких дифференцированы. Признаков лимфоаденопатии нет. Сердце обычной конфигурации, размеров. Перикард тонкий. Аорта, лёгочный ствол и их ветви не расширены. При внутривенном введении контрастного препарата дефектов контрастирования в системе лёгочных артерий не выявлено. Заключение: КТ-картина, вероятнее всего, постинфарктных участков фиброза. Левосторонний осумкованный выпот. Убедительных данных за ТЭЛА не получено (рис. 5).

На ЭКГ ритм синусовый, правильный, ЧСС 91/мин, горизонтальное положение ЭОС, в грудных отведениях  $R_{V5} > R_{V6}$ .

При эхокардиографии признаков гипертрофии и дилатации отделов сердца, нарушений локальной и общей сократимости, лёгочной гипертензии выявлено не было. Однако обращало на себя внимание наличие дополнительной хорды в левом желудочке, незначительной непостоянной аортальной, митральной и трикуспидальной регургитации 1 ст., что в сочетании с гипермобильностью в лучезапястных суставах, отвислой формой живота позволяло заподозрить наличие у больной синдрома дисплазии соединительной ткани.

В связи с наличием у больной одышки было проведено исследование функции внешнего дыхания, по результатам которой выявлены лишь умеренные вентиляционные нарушения рестриктивного типа: ЖЕЛ 76 %, ОФВ1 75 %, МОС 25–76 %, МОС 50–87 %, МОС 75–79 %, ОФВ1/ЖЕЛ 83. После ингаляции беродуала: ОФВ1 77 %, МОС 25–74 %, МОС 50–78 %, МОС 75–54 %, ОФВ1/ЖЕЛ 79. Таким образом, имеющаяся у больной одышка, вероятнее всего, была обусловлена гипервентиляционным синдромом.

При проведении УЗИ органов брюшной полости признаков патологических изменений не обнаружено.

В рамках поиска источника возможной тромбоэмболии больной в клинике повторно было выполнено УЗДГ сосудов нижних конечностей: признаков нарушения проходимости глубоких и подкожных вен нижних конечностей не выявлено.

В связи с тем, что у больной имелись признаки рецидивирующего тромбоза ветвей лёгочной артерии и с учётом того, что при тщательном обследовании как в ГКБ № 11, так и в Клинике факультетской терапии и интервенционной кардиологии ММА им. И.М. Сеченова источник тромбоэмболии не обнаружен, данных за системное заболевание соединительной ткани, онкопатологию не получено, наиболее вероятным представлялось наличие у больной патологии свёртывающей системы крови, в связи с чем она была направлена на консультацию в Гематологический научный центр РАМН (ГНЦ РАМН) и Лабораторию молекулярной генетики ММА им. И.М. Сеченова.

Расширенная коагулограмма, выполненная в ГНЦ РАМН, выявила значительное повышение фактора VIII свёртывания крови до 232 % (нормальные значения 70–150), тогда как выраженных отклонений от нормы остальных показателей зарегистрировано не было: АЧТВ 28 с (нормальные значения до 34 с), протромбиновый индекс 113 % (нормальные значения 70–130), тромбиновое время 18 с (нормальные значения 17 с), фибриноген 2,8 г/л (нормальные значения 1,8–3,5), антитромбин III 70 % (нормальные значения 75–125), XIIa-зависимый фибринолиз 7 мин (нормальные значения 4–12), фактор фон Виллебранда 100 % (нормальные значения 50–150), агрегация тромбоцитов в пределах нормы, протеин С 149 (нормальные значения 70–140), волчаночный антикоагулянт отрицательный.

Анализ генетических полиморфизмов выявил наличие у больной: гетерозиготной формы мутации гена V фактора свёртывания крови и гомозиготной формы мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы. В связи с тем, что метилентетрагидрофолатредуктаза участвует в метаболизме метионина, наличие мутаций в гене данного фермента обуславливает развитие гипергомоцистеинемии, что является дополнительным фактором повышенного тромбообразования.

По результатам проведённого обследования в Гематологическом научном центре РАМН было сформулировано следующее заключение: у больной комбинированная гематогенная тромбофилия, обусловленная высоким уровнем фактора VIII свёртывания крови, мутацией гена V фактора (фактор Leiden), гетерозиготная форма, мутацией гена метилентетрагидрофолатредуктазы – гомозиготная форма. Гипергомоцистеинемия. Гиперкоагуляционный синдром. Даны рекомендации по лечению: 1) Вессел Дуэ Ф 600 ЛЕ 10 инъекций в течение 10 дней, затем 250 ЛЕ (в капсулах) по 1 капсуле 1 раз в день в течение 3 мес. Курсы 3

раза в год. 2) Тромбо АСС 50 мг 1 раз в сутки. 3) Антистакс 2 капсулы утром натощак 1 раз в день в течение 3 мес. Курсы 3 раза в год. 4) Ангиовит по 1 таблетке 2 раза в день 3 мес. 5) Назначать непрямые антикоагулянты – антагонисты витамина К (синкумар, варфарин) при данном виде тромбофилии не рекомендуется во избежание геморрагических осложнений.

Вессел Дуэ Ф (сулодексид) представляет собой естественную смесь двух гликозаминогликанов (ГАГ), состоящую из быстротекущей средненизкомолекулярной гепариноподобной фракции (80 %) и дерматан сульфата (20 %). Эти отрицательно заряженные сульфатированные мукополисахариды обладают широким спектром биологической активности и оказывают комплексное влияние на стенки сосудов, вязкость и содержание липидов в крови, на сосудистую проницаемость и гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле), а также на различные звенья системы гемостаза – свёртываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз. Сулодексид является натуральным продуктом, выделенным из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Комплексный механизм действия данного препарата обусловлен его двухкомпонентным составом: быстротекущая гепариноподобная фракция имеет сродство к антитромбину III – физиологическому антикоагулянту, участвующему в торможении процесса свёртывания крови, а дерматановая фракция имеет сродство к кофактору гепарина II – второму ингибитору тромбина. Таким образом, препарат оказывает антитромботическое, профибринолитическое, антикоагулянтное и вазопротективное виды действия на уровне макро- и микрососудов.

Антистакс представляет собой экстракт из красных листьев винограда, содержащих фармакологически активные флавоноиды, основными из которых являются кверцетин-глюкуронид и изокверцетин. Препарат оказывает защитное действие на эпителий сосудов (стабилизирует мембраны) и увеличивает эластичность сосудов (нормализует сосудистую проницаемость).

Ангиовит – комплекс витаминов пиридоксина гидрохлорида, фолиевой кислоты и цианокобаламина. Препарат снижает уровень гомоцистеина; снижает риск возникновения ишемической болезни сердца и головного мозга, а также тромбозов различной локализации.

На фоне проводимой в клинике терапии (престариум 4 мг утром, верапамил 80 мг 3 раза в день, фрагмин 5000 ЕД подкожно, клоназепам 2 мг 1/4 табл. на ночь, коаксил 12,5 мг 1 табл. 2 раза в день, в связи с выявлением в мокроте *Candida sp.* – нистатин 250 тыс. ЕД 2 табл. 4 раза в день, препараты, рекомендованные в ГНЦ РАМН, курс лечебной дыхательной гимнастики) состояние больной улучшилось, кашель практически не беспокоит, колющие боли в грудной клетке значительно уменьшились, температура тела в пределах нормы, ЧСС 64–84 уд/мин, при аускультации лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются.

Таким образом, учитывая данные анамнеза, клиническую картину, данные лабораторных исследований, окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: комбинированная гематогенная тромбофилия, обусловленная высоким уровнем фактора VIII свёртывания крови, мутацией гена V фактора (фактор Leiden), гетерозиготная форма с мутацией гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гомозиготная форма. Гипергомоцистеинемия. Гиперкоагуляционный синдром. Полисегментарная инфарктная пневмония с локализацией в S6, S8 правого лёгкого и S10 левого лёгкого, осложненная выпотом в левую плевральную полость. Хронический катаральный бронхит в фазе обострения. Атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь II ст., 1 ст. повышения АД, среднего риска. Синдром дисплазии соединительной ткани.

После выписки из клиники амбулаторно начато лечение по вышеприведённой схеме, на фоне которого состояние больной оставалось удовлетворительным, болей в грудной клетке и эпизодов кровохарканья не отмечалось, температура тела также оставалась в пределах нормы. Больная постоянно наблюдается в Гематологическом научном центре РАМН, принимает все рекомендованные препараты.

В конце прошлого века был выделен целый ряд наследственных заболеваний, в основе которых лежат различные нарушения гемостаза. Именно по отношению к этим состояниям всё чаще применяется в последнее время относительно новый термин «тромбофилия».

Согласно определению, данному Британским комитетом по гематологическим стандартам в 1990 г., тромбофилия – врождённый или приобретённый дефект гемостаза, приводящий к высокой степени предрасположенности к тромбозам.

Тромбофилии особенно сложны в диагностике, поскольку, кроме собственно тромбозов, они не имеют никаких клинических проявлений. Заподозрить подобную патологию можно, лишь предварительно исключив другие, более часто встречающиеся заболевания, протекающие с образованием тромбов. К таким заболеваниям относятся, например, инфекционный эндокардит, тромбоцитемии, антифосфолипидный синдром и т. д.

Клиническими ориентирами при выявлении генетических форм тромбофилий, в популяции в целом, являются тромбозы в молодом возрасте (до 40–49 лет), рецидивирующий и беспричинный их характер, необычная локализация тромбозов (мезентериальные, церебральные сосуды), наличие положительного семейного тромботического анамнеза [1], тромбозы после травмы [2].

Кроме этого, А.Д. Макацария, О.В. Бицадзе выделили факторы риска наследственных тромбофилий у женщин: тромбозы на ранних сроках беременности, тромбозы на фоне приёма оральных контрацептивов (риск повышается в 5–6 раз), привычное невынашивание, гестозы, отягощённый семейный акушерский анамнез, мёртворождения в анамнезе, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [2].

Британский комитет по гематологическим стандартам в 1990 году разделил наследственные нарушения свёртывания, при которых реально существует повышенная тенденция к тромбозу, и нарушения, которые только вероятно связаны с тромбофилией:

- Точно установленные причины тромбофилии:
  1. Дефицит антитромбина III (1965 г.).
  2. Дефицит протеина S (1984 г.).
  3. Дефицит протеина C (1987 г.).
  4. Лейденовская мутация (1993 г.).
- Вероятные причины тромбофилии:
  1. Дефицит плазминогена.
  2. Дефицит активатора плазминогена.
  3. Дефицит кофактора гепарина II.
  4. Дефицит XII фактора.
  5. Избыток ингибитора фибринолиза.
  6. Высокий уровень гликопротеина плазмы богатого гистидином.
  7. Дисфибриногенемия.
  8. Гомоцистинемия.

Согласно этой классификации, наиболее частыми причинами тромбофилии являются дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, дефицит протеина C и, открытая в 1993 году, Лейденовская мутация или резистентность к активированному протеину C.

Таким образом, именно эти 4 формы наследственного расстройства гемостаза, прежде всего, следует включать в круг дифференциальной диагностики при подозрении на тромбофилию.

Частота встречаемости этих «точно установленных» дефектов гемостаза, приводящих к повышенному тромбообразованию, различна [1] (таблица).

При ближайшем рассмотрении пенетрантности «точно установленных» дефектов гемостаза, становится вполне очевидным, что из 4-х выделенных форм наследственных форм, тесно ассоциированных с повышенным риском тромбообразования, безусловно доминирует Лейденовская мутация, причём, как в популяции в целом, так и у пациентов с тромбозами вообще, а так же и среди больных с тромбозами в сочетании с отягощённым семейным анамнезом.

Лейденовская мутация – одна из форм резистентности V фактора свёртывающей системы крови к активированному протеину C. Впервые она была выявлена и описана группой учёных, работавших в 1993 г. под руководством Dahlback в городе Лейден (Нидерланды). Отсюда она и получила своё название «мутация Лейден». В норме V фактор свёртывающей системы крови инактивируется путём его расщепления на отдельные фрагменты в 306, 506, и т. д. позициях посредством компонентов противосвёртывающей системы. Таким

образом, у здоровых лиц не возникает повышения концентрации V фактора свёртывающей системы в сыворотке крови и, соответственно, условий, предрасполагающих к повышенному тромбообразованию. Вследствие Лейденовской мутации в позиции 1691 гена, кодирующего синтез V фактора, происходит замена аденина на гуанин, следствием чего является структурное изменение самого V фактора свёртывающей системы крови: в 506 положении происходит замена аргинина на глутамин (Arg506Glu [3]). При такой замене V фактор не расщепляется естественным физиологическим антикоагулянтом протеином С в 506 положении, как это происходит в норме, а становится устойчивым к его действию [4]. Таким образом, сущностью Лейденовской мутации является формирование резистентности V фактора свёртывающей системы крови к активированному протеину С, что приводит к повышению концентрации V фактора свёртывающей системы крови в сыворотке и клинически проявляется рецидивирующими венозными тромбозами и тромбозмболиями.

Известны и другие, более редкие, мутации гена V фактора: Arg306Thr (Кембридж), Arg306Gln (Гонконг), мутация HR2. Однако в связи с тем, что расщепление молекулы V фактора в позиции 506 происходит почти в 10 раз быстрее, чем в других локусах, а так же принимая во внимание частоту распространения в популяции в целом «Лейденовской мутации» – 5,7 %, именно мутация «Лейден» имеет среди них наибольшее клиническое значение.

Учитывая широкую распространённость и клиническую значимость наследственной резистентности V фактора свёртывающей системы крови к активированному протеину С, её диагностика имеет большое значение. Кроме клинических ориентиров, общих для всех наследственных тромбофилий, резистентность к активированному протеину С устанавливается по способности плазмы больного противостоять пролонгированию АЧТВ, вызванному добавлением активированного протеина С. Чувствительность анализа составляет 85 %, а специфичность – 90 %. Точность исследования повышается при добавлении к тест-системе плазмы с дефицитом V фактора [5]. Однако нужно иметь в виду, что исследование следует проводить не менее, чем через 2–3 недели после завершения антикоагулянтной терапии, проводимой в связи с тромбозом. При пограничных значениях АЧТВ для верификации диагноза Лейденовской мутации проводится ДНК-анализ гена, кодирующего синтез V фактора свёртывающей системы крови. Это исследование, естественно, можно проводить на фоне терапии антикоагулянтами.

#### Литература

1. Winkler U.H. // The European J. of Contraception and Reproductive Health Care 1998; 3: 65–74.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: 2003.
3. Price D.T., Ridker P.M. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective // Ann Intern Med. 1997; 127: 895–903.
4. Millenson M.M., Bauer K.A. Pathogenesis of venous thromboembolism / Hull R., Pineo G.F., eds. Disorders of Thrombosis. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996; 175–90.
5. Шиффман Ф.Д. Патология физиология крови. М., 2007.

Издательский дом «Академиздат»