

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.151.5:616.131-005.7

DOI: 10.12737/23259

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В ДЕБЮТЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМАТОГЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

В.В.Войцеховский¹, Ю.С.Ландышев¹, Н.Д.Гоборов¹, Е.А.Филатова²

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675027, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

Гематогенные тромбофилии часто встречаются в клинической практике врачей всех специальностей. В статье приводятся современные данные по диагностике этой патологии. В большинстве случаев клиническим дебютом наследственных гематогенных тромбофилий является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). По данным авторов статьи ТЭЛА имела место в дебюте у 60% обследованных ими больных наследственной гематогенной тромбофилией. Современная противотромботическая терапия довольно эффективна у данной категории больных. Приведены три случая из личной практики авторов, где была диагностирована комбинированная форма гематогенной тромбофилии с тяжелыми тромботическими осложнениями в анамнезе, но адекватная вторичная профилактика тромбозов способствовала в дальнейшем безрецидивному течению заболевания.

Ключевые слова: гематогенная тромбофилия, тромбоэмболия легочной артерии, лечение, профилактика.

SUMMARY

PULMONARY EMBOLISM IN THE ONSET OF GENETIC HEMATOGENICAL THROMBOPHILIA

V.V.Voytsekhovskiy¹, Yu.S.Landyshchev¹, N.D.Goborov¹, E.A.Filatova²

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

Hematogenous thrombophilia is often encountered in the clinical practice of doctors of all specialties. The article presents current data on the diagnostic of this pathology. In most cases pulmonary embolism is a clinical onset of hereditary hematogenous thrombophilia. According to the authors of this article, pulmonary embolism occurred in 60% of surveyed patients with hereditary thrombophilia hematogenous. Current antithrombotic therapy is quite effective in this category of patients. Three cases of personal experience of the authors when there was diagnosed a combined form of hematogenous thrombophilia with serious thrombotic complications in anamnesis are shown. Adequate secondary prevention of thrombosis contributed to further disease-free course of the disease.

Key words: hematogenous thrombophilia, pulmonary embolism, treatment, prevention.

Повсеместное внедрение с начала нового столетия современных методов исследования свертывающей системы крови, методов иммуноферментного анализа, позволяющих обнаружить молекулярные маркеры тромбофилии, и методов ДНК-диагностики, направленных на уточнение ее природы, подняло на новый уровень проблему повышенной свертываемости крови. В прошлом столетии диагноз «тромбофилия» выставлялся в большинстве случаев только в крупных центрах, занимающихся этой проблемой, а многие пациенты с отягощенной наследственностью по патологическому тромбообразованию в возрасте 20-40 лет погибали или инвалидизировались вследствие «тромбоэмболии легочной артерии», «ишемического инсульта», «инфаркта миокарда», и других тромботических осложнений. В настоящее время на-

оборот, наблюдается гипердиагностика этого «заболевания» вследствие замены понятий «факторы тромбогенного риска» и «тромботическая готовность» на «тромбофилию».

Под термином «гематогенная тромбофилия» З.С.Баркаган понимал все наследственные (генетически обусловленные), и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов [1]. З.С.Баркаган разделял тромбофилии на наследственные – обусловленные генетически, и приобретенные на фоне большого количества заболеваний, сопровождающихся повышенной сверываемостью крови [1]. Современная классификация тромбофилий включает значительное количество наследственных и приобретенных состояний сопровождающихся тромботическими осложнениями [1, 8]. ВОЗ и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) в 1995 г. определили наследственную тромбофилию как необычную склонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидива тромбозов [19]. В 2008 г. Американская коллегия торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии определила тромбофилию как наличие одного или более следующих признаков: дефицит антитромбина, протеина С, протеина S, резистентность к активированному протеину С, мутация фактора V Лейден, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолabile варианта метилентетрагидрофолатредуктазы, антифосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z [13]. Таким образом, тромбофилия это наследуемый или приобретенный клинический фенотип, определяющий предрасположенность или восприимчивость к тромбозу в более молодом, чем в общей популяции возрасте, при ряде известных дефектов гемостаза, заболеваний и патологических состояний [8]. Термин «факторы тромбогенного риска» обозначает всего лишь носительство генетических факторов повышенной свертываемости крови, без клинических проявлений и изменений в коагулограмме [8]. Понятие «состояние тромботической готовности» [8] или «гиперкоагуляционный синдром» [4], употребляется в тех ситуациях, при которых кроме генетической предрасположенности имеет место выявляемая лабораторными методами гиперкоагуляция или активация тромбоцитов, но без зарегистрированных фактов тромботических осложнений.

Констатация наличия «факторов тромбогенного риска», при определении носительства различных генетических полиморфизмов, не является основанием для начала профилактики тромбообразования антикоагулянтами, поскольку далеко не у всех таких пациентов выявленные изменения заканчиваются тромбозами [8, 19]. За такими больными ведется динамическое наблю-

дение.

Наличие у пациента «состояния тромботической готовности», определяемого по объективным лабораторным данным, может дать 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 приёма эстроген-содержащих препаратов, снижение травматичности плановых оперативных вмешательств посредством выбора малоинвазивных вариантов и др.) [8].

Зарегистрированный факт тромбоза, тромбоэмболии, ишемии или инфарктов органов у этих пациентов является основанием для постановки диагноза «гематогенная тромбофилия» и проведения в дальнейшем профилактики тромбообразования.

Для наследственных гематогенных тромбофилий характерны: 1) манифестация в любом возрасте; 2) отсутствие очевидного провокационного фактора; 3) отсутствие единого универсального теста для диагностики; 4) постановка диагноза основывается на комплексной оценке клинико-лабораторных данных [3].

В Амурской области диагноз «наследственной гематогенной тромбофилии» выставлен 55 больным. У 33 из них (60%) заболевание дебютировало тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), без каких либо внешних причин для развития этого осложнения. В 2 случаях (3,6%) в дебюте заболевания имел место инфаркт миокарда, в 4 случаях (7,2%) – ишемический инсульт, в 16 (29,2%) – патология вен нижних конечностей. Но при полном обследовании патология глубоких или поверхностных вен нижних конечностей разной степени выраженности была диагностирована у всех пациентов с «наследственной гематогенной тромбофилией». К тому моменту, как эти больные были направлены к гематологу, и им был верифицирован диагноз, у большинства в анамнезе уже имели место множественные сосудистые осложнения. Таким образом, сделано заключение, что ТЭЛА является первым тромбогенным проявлением заболевания более чем у половины таких пациентов. В основном это были пациенты молодого возраста, отсутствие у них видимых провоцирующих факторов для развития тромботических осложнений и отягощенный наследственный анамнез явились основанием для проведения современных методов исследования системы гемостаза, включая генетические. Во всех случаях диагностирована комбинированная форма тромбофилии. Возраст пациентов на момент диагностики «гематогенной тромбофилии»: 17-20 лет – 3 больных; 21-30 лет – 17 пациентов; 31-40 лет – 20 человек; 41-50 лет – 10 больных; 51-60 лет – 5 пациентов.

Различают [7]:

1. Тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии, чаще бывает одновременно с обеих сторон или

справа и никогда не приводит к летальному исходу.

2. Тромбоэмболия долевых и сегментарных ветвей легочной артерии, заканчивается смертью в 6% случаев.

3. Массивная ТЭЛА, при застойной эмболии чаще локализуется в обеих главных ветвях легочной артерии. Молниеносная форма – смерть наступает в 60-75% случаев.

Своевременное распознавание тромбов и эмболии легочной артерии приобретает особенно большое значение в связи с возможностью действенной борьбы с этими опасными для жизни осложнениями при помощи тромболитических средств и антикоагулянтов.

Под массивной легочной эмболией подразумевают состояние, при котором 50% сегментарных сосудов легкого закупорены эмболами. О массивной тромбоэмболии говорят при закупорке не менее двух долевых артерий легкого. Массивная легочная эмболия среди госпитализированных больных встречается чаще, чем среди амбулаторных; обычно она сопровождается обмороком и появлением дополнительного второго тона на легочной артерии.

В противоположность массивной, менее обширная легочная эмболия проявляется кровохарканьем и болями в груди, связанными с вовлечением в патологический процесс плевры. На рентгенограммах органов грудной клетки при субмассивной эмболии легкого выявляются периферически расположенные тени легочных инфильтратов клиновидной формы.

Значительное большинство крупных эмболов, попадающих в легкое, формируются из тромбов, локализующихся в венах нижних конечностей и таза. Отрываясь, эти тромбы попадают с током крови в правое предсердие и затем в правый желудочек. Там может происходить их фрагментация, приводящая к последующей окклюзии более мелких сосудов.

Для своевременной диагностики ТЭЛА необходимо обращать особое внимание на некоторые предрасполагающие факторы [7, 11], а именно: 1) застой, обусловленный иммобилизацией, болезнью вен, сердечной недостаточностью с отеками, ожирением; 2) травмы – ожоги, переломы, оперативные вмешательства, роды; 3) злокачественные новообразования – аденокарцинома легких и других органов; 4) эстрогены, внешние воздействия; 5) пожилой возраст; 6) перенесенные в прошлом тромбоэмболии.

Особая опасность тромбоэмболии возникает при сочетании указанных факторов, например, при операции (травме) и иммобилизации (застое). Поэтому больным, перенесшим обширные операции на брюшной полости, с профилактической целью назначают малые дозы гепарина [10, 11].

Эмболия мелких ветвей легочных артерий может протекать бессимптомно или иметь неспецифичные симптомы (незначительное повышение температуры тела, кашель).

Массивная ТЭЛА проявляется острой правожелудочковой недостаточностью с развитием шока и системной гипотензии. Могут возникать одышка,

тахикардия, потеря сознания. При субмассивной ТЭЛА артериальная гипотензия отсутствует, а давление в малом круге кровообращения повышается умеренно. При этом обнаруживают признаки дисфункции правого желудочка сердца и/или повреждения миокарда, что свидетельствует о повышенном давлении в легочной артерии. При немассивной ТЭЛА симптомы отсутствуют и через несколько дней возникает инфаркт легкого, который проявляется болью в грудной клетке при дыхании (за счёт раздражения плевры), лихорадкой, кашлем, и, иногда, кровохарканием, и выявляется рентгенологически.

При аускультации сердца обнаруживают усиление и акцент II тона над трёхстворчатым клапаном и легочной артерией, систолический шум в этих точках. Возможны расщепление II тона, ритм галопа, что считают плохим прогностическим признаком. В области инфаркта легкого выслушивают ослабление дыхания, влажные хрипы и шум трения плевры.

Диагностика легочной эмболии предусматривает внимательное изучение анамнеза и физикальных данных, необходимо также определение газов артериальной крови, проведение ЭКГ и рентгенографии грудной клетки.

Признаки ТЭЛА на электрокардиограмме неспецифичны и у большинства больных отсутствуют. Часто выявляют синусовую тахикардию, высокий и заостренный зубец Р (Р-pulmonale, признак перегрузки правого предсердия). Примерно у 20% пациентов могут обнаруживаться признаки острого легочного сердца: отклонение электрической оси сердца вправо; синдром SIQIIIТIII (синдром МакГинна-Уайта) – глубокий зубец S в I отведении, выраженный зубец Q и отрицательный зубец T в III отведении; блокада правой ножки пучка Гиса; глубокие зубцы S в V5-6 в сочетании с отрицательными зубцами T в V1-4.

На рентгенограммах органов грудной клетки приблизительно 50% случаев не выявляются изменения. Рентгенологическая картина типичного инфаркта легкого образована вытянутой треугольной тенью, вершиной направленной к корню. Эта тень соответствует коническому участку легкого, в котором развился инфаркт из-за прекращения поступления крови в один из сосудов, носящих в легких, как известно, характер концевых. Однако подобная демонстративная картина встречается относительно редко. Это объясняется тем, что конус инфаркта может находиться под различным углом к пучку рентгеновских лучей, отчего его форма проекционно искажается и на рентгенограмме выглядит как округлая, овальная или неправильная [7].

Существенную помощь в диагностике ТЭЛА и инфаркта легкого может оказать компьютерная томография (КТ) грудной клетки. Данное исследование позволяет выявлять небольшие по объёму участки поражения, которые могут быть не видны на рентгенограммах из-за субплеврального расположения.

В результате рентгенологическая картина инфаркта легкого чрезвычайно многообразна. В одних случаях это уже описанная клиновидная тень, в других случаях

отмечается расширение срединной тени в пораженную сторону из-за того, что участок инфаркта тесно примыкает своей длинной стороной к срединной тени, с которой он сливается в единое затемнение. Инфаркт легкого может проявляться одиночными и множественными, округлыми или овальными тенями различных размеров. Часто в зоне инфаркта регистрируется распад легочной ткани.

Наиболее важным диагностическим исследованием при выявлении легочной эмболии является перфузионное сканирование легких. Этот метод выполняется быстро, он безвреден и дает визуальное отображение кровотока в легком. При ТЭЛА в пораженном участке легкого перфузия резко уменьшена или же полностью отсутствует. Таким образом, нормальные показатели перфузионного сканирования с большой достоверностью исключают легочную эмболию, а обнаруженные патологические изменения служат показанием для применения более точных методов диагностики – вентилиационного сканирования и ангиопульмонографии.

Контрастирование сосудов легкого (ангиопульмонография) представляет собой единственный доказательный метод, позволяющий обнаружить лёгочную эмболию и уточнить её протяженность.

Неотложная терапия ТЭЛА у больных гематогенными тромбофилиями проводится в соответствии с принятыми стандартами лечения этого осложнения [9]. Объем и содержание неотложной помощи при развившейся ТЭЛА определяются остротой и тяжестью течения заболевания, которые зависят от степени поражения сосудистого русла легких. При очень тяжелой массивной ТЭЛА показана тромболитическая терапия, а в катастрофических ситуациях и эмболектомия, при немассивной ТЭЛА назначают прямые (гепарин или низкомолекулярные гепарины) антикоагулянты. Во всех случаях неотложная помощь должна быть оказана незамедлительно, так как большинство пациентов с массивной ТЭЛА погибают в течение ближайших часов после ее развития, а у больных с немассивной ТЭЛА высока опасность рецидива тромбоэмболии.

Профилактика тромбообразования при гематогенных тромбофилиях заключается в следующем. С начала нового столетия варфарин практически вытеснил из применения в медицинской практике все другие антикоагулянты непрямого действия. Однако в процессе применения этого препарата определился и ряд его недостатков [2, 3]. В первую очередь это необходимость частого лабораторного контроля в связи с высоким риском кровотечений. Ввиду особенностей Российской Федерации – низкой плотности населения на больших территориях, значительной удаленности ряда населенных пунктов от медицинских центров и т.д., во многих районах нет возможности не только контролировать МНО, но и систематически наблюдать пациента [2, 6]. Другие, реже встречающиеся осложнения терапии варфарином: диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, остеопороз, экзема, некроз кожи, васкулиты, алопеция. У части больных

отмечается генетически обусловленная высокая резистентность к кумаринам, эту патологию связывают с нарушением в печени сродства клеточных рецепторов к кумаринам.

В связи с вышеизложенным, в последнее время активно используются альтернативные препараты для проведения профилактики тромбозов у пациентов, которым по каким-либо причинам противопоказан варфарин [5, 12, 14–16, 20]. Наиболее эффективными и удобными в применении считаются оральные антикоагулянты – прямой ингибитор тромбина дабигатран [3, 15] и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан [17, 22, 24] и апиксабан [18, 23]. Варфарин в настоящее время является препаратом выбора только у больных с искусственными клапанами сердца [21].

В Амурской области препарат дабигатрана (прадакса), для профилактики тромбообразования назначен 30 больным с наследственной гематогенной тромбофилией в возрасте от 20 до 50 лет. У всех имело место сочетание нескольких тромбогенных факторов. В анамнезе диагностированы: у 18 пациентов – ТЭЛА (в 12 случаях рецидивирующая), у 4 – ишемический инсульт, у 2 – инфаркт миокарда, в 26 случаях имела место патология сосудов нижних конечностей. Длительность приема дабигатрана от пяти лет до нескольких месяцев. Доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 220 мг в сутки. У 6 пациентов, где кроме вышеперечисленных факторов была выявлена гиперагрегация тромбоцитов, терапию комбинировали с препаратами ацетилсалициловой кислоты. Препараты протеина С и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям. После назначения дабигатрана ни у одного пациента не зарегистрировано рецидивов угрожающих жизни тромботических осложнений. Не диагностировано геморрагических осложнений. При этом 12 пациентов проживали в отдаленных районах и не могли регулярно контролировать коагулограмму.

Препарат ривароксабана (ксарелто), для профилактики тромбообразования назначен 15 больным с наследственной гематогенной тромбофилией в возрасте от 18 до 54 лет. У всех имело место сочетание нескольких тромбогенных факторов. В анамнезе диагностированы: у 10 пациентов – ТЭЛА (в 4 случаях рецидивирующая), у 1 – ишемический инсульт; во всех 15 случаях имела место патология сосудов нижних конечностей. Длительность приема ривароксабана составила от двух лет до нескольких месяцев. Доза препарата – 10-20 мг в сутки. Доза 10 мг/сут назначалась при наличии эрозий в желудке и в одном случае – при неспецифическом язвенном колите (НЯК), после достижения ремиссии НЯК переведен на дозу 20 мг. У 4 пациентов, где кроме вышеперечисленных факторов была выявлена гиперагрегация тромбоцитов, терапию комбинировали с препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Лишь 10 пациентов с диагнозом «наследственная гематогенная тромбофилия» в настоящее время принимают варфарин. Это больные, давно применяющие

этот препарат, хорошо контролируемые показатели коагулограммы и отказавшиеся переходить на новые антикоагулянты в силу вышеуказанных причин или по финансовым соображениям. У всех имеет место комбинированная форма заболевания. У 5 из них в анамнезе была диагностирована ТЭЛА (в 2 случаях рецидивирующая), у одной пациентки – ишемический инсульт, у всех диагностирована патология сосудов нижних конечностей.

В качестве примеров дебюта различных вариантов наследственной гематогенной тромбофилии с ТЭЛА приводим три истории болезни.

Пример 1.

Больной Х. 1949 г.р. поступил в региональный сосудистый центр (РСЦ) АОКБ с жалобами на выраженную одышку при небольшой физической нагрузке, боль в грудной клетке слева, не купирующуюся приемом нитратов, слабость, кашель со скудным количеством слизистой мокроты, периодически кровохарканье.

Из анамнеза известно, что с 20-летнего возраста больному был выставлен диагноз – тромбоз вен нижних конечностей. В 1977, 1982, 1999, 2001 гг. – ТЭЛА, инфаркт пневмония. В 2003 г. больному была выполнена перевязка подвздошной вены слева. Повышение артериального давления (АД) максимально до 140 и 90 мм рт. ст. Диагноз ИБС выставлен в 2003 г., в этом же году был диагностирован инфаркт миокарда. Ухудшение состояния с февраля 2011 г., когда стала нарастать одышка, боли в грудной клетке, в апреле отмечал кровохарканье. 25.05.2011 был доставлен в РСЦ бригадой скорой медицинской помощи с клиникой острого коронарного синдрома и ТЭЛА.

Наследственность: брат погиб от ТЭЛА в возрасте 45 лет, у сына – флеботромбоз глубоких вен правой нижней конечности с 23 лет.

Состояние больного при поступлении в РСЦ расценено как тяжелое. На коже – умеренно выраженный диффузный цианоз. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тахикардия до 120 уд. в мин. Артериальное давление 110 и 60 мм рт. ст. При аускультации сердца отмечено усиление и акцент II тона над лёгочной артерией и трёхстворчатым клапаном, систолический шум в этих точках, расщепление II тона. В нижних отделах правого лёгкого выслушивали ослабление дыхания, влажные хрипы, шум трения плевры. Патологии со стороны органов брюшной полости и почек не выявлено. На обеих голени отеки.

Клинический анализ крови: гемоглобин 147 г/л; эритроциты – $4,70 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л; СОЭ – 22 мм/ч; сегментоядерные – 62%; моноциты – 5%; лимфоциты – 33%; тромбоциты – 320×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок – 76 г/л; глюкоза – 6,6 ммоль/л; мочевины – 7,6 ммоль/л; креатинин – 135 мкмоль/л; билирубин – 15,2 – 3,2 – 12,0 мкмоль/л; холестерин – 3,61 ммоль/л; бета-липопротеиды высокой плотности – 1,17 ммоль/л; бета-липопротеиды низкой плотности – 2,33 ммоль/л; коэффициент атерогенности – 2,1%; АСАТ – 26 Ед/л; АЛАТ – 25 Ед/л; фибриноген – 8 г/л; ПТИ – 76%; АЧТВ

– 40 с; К – 4,88 ммоль/л; Na – 146,5 ммоль/л; Cl – 104,2 ммоль/л; Д-димер – 0,5 (норма – N – до 0,3); тропонин I – 0,70 (N до 0,04).

Исследование системы гемостаза (10.06.11): АПТВ – 42 с; протромбин – 109%; МНО – 1,12; тромбиновое время – 15 с; фибриноген – 8,16 г/л; РФМК – 9,00 (N – до 4,0); Д-димеры – 0,4 (N – менее 3); антитромбин III – 77,5%; скрининг нарушений в системе протеина C – 0,55 (N – 0,7-1,6); активность протеина C – 47% (N – 70-140%); резистентность фактора Va к АПС – 1,24 (N – 0,8-1,4), XIIa-зависимый фибринолиз – 19 мин; пламиноген – 80%; активность фактора VIII – 174% (N – 70-150%); спонтанная агрегация тромбоцитов – 1,23 отн. Ед. – 0,67%; АДФ (радиус) – 8,8% (N – 5,7-9,5); АДФ (%) – 15,32 (N – 43-61); ристомицин (радиус) – 7,68 (N – 7,6-10,2); ристомицин (%) – 46,64 (N – 59-84); адреналин (радиус) – 3,46 (N – 5,4-8,5); адреналин (%) – 35,69 (N – 36-56); коллаген (радиус) – 8,06 (N – 6,6-12,8); коллаген (%) – 61,39 (N – 57-72). Волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Заключение: В плазменном звене гемостаза хронометрическая нормокоагуляция на всех этапах свертывания. Резко повышено количество фибриногена (8,16). Повышено количество Д-димера и РФМК (признак активации внутрисосудистого свертывания). Количество анти-тромбина III в норме. Резко снижена активность протеина C и выявлены значительные нарушения в системе протеина C. Резерв пламиногена в норме. Скорость фибринолиза немного замедлена. Повышена активность VIII фактора. Спонтанная агрегация тромбоцитов в пределах нормы. Агрегационная способность тромбоцитов при индукции АДФ и ристомицином снижена, с коллагеном и адреналином в норме.

Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии у пациента (14.06.2011). Заключение: Обнаружены полиморфизмы: F1-455 G>A; 807C>T(F224F); PAI -I-675 5G>4G в гетерозиготном состоянии.

На ЭКГ, выполнявшейся регулярно в стационаре, признаки динамики подострой стадии заднедиафрагмального инфаркта миокарда, ишемия субэпикарда переднеперегородочной и верхушечной областей.

ЭХОКГ (08.06.2011). Заключение: Камеры сердца не расширены, повышена нагрузка на правые отделы; гипертрофия миокарда правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ); нарушение локальной сократимости среднего переднее-перегородочного, среднего переднего сегментов по типу гипокинеза; уплотнены стенки аорты; уплотнены створки аортального клапана (АК), митрального клапана (МК); митральная регургитация I ст., аортальная I ст., трикуспидальная II ст., легочная гипертензия II ст., неоднородность миокарда ЛЖ; фальши-трабекула в полости ЛЖ; глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена (ФВ59%); диастолическая дисфункция по I типу.

КТ органов грудной полости (25.05.11). КТ-признаки единичных участков звездчатого локального пневмосклероза в парамедиастинальном отделе S1-2

верхней доли левого легкого и в заднем субплевральном отделе S6 правого легкого. Признаки легочной гипертензии. Субплевральное уплотнение легочной ткани в области задней поверхности S6, S10 правого легкого. Линейный незначительный пневмосклероз в S10 левого легкого. КТ органов грудной полости (12.06.11): КТ-признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии, гидроторакса справа, эмфиземы, пневмосклероза.

Пulьмонолог (25.05.11): Рецидивирующая тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии. Инфаркт легкого S6, 10 справа. ДН II.

Триплексное сканирование венозной системы бассейна нижней полой вены (НПВ) (25.05.11): Признаки посттромбофлебитической болезни (ПТФБ) подвздошно-бедренного сегмента с двух сторон. НПВ проходима. Подвздошные справа – проходимы, слева ОПВ – проходимы, наружная подвздошная вена (НарПВ) – кровоток не лоцируется, в просвете эхогенные массы. Справа: общая берцовая вена (ОБВ) проходима. Поверхностная бедренная вена (ПБВ) – пристеночно эхогенные массы (реканализация), подколенная вена (ПКВ), берцовые – проходимы, ретроградный сброс. Слева: ОБВ, ПБВ – пристеночные эхогенные массы (реканализация). ПКВ, берцовые – ретроградный сброс, проходимы. Поверхностные вены проходимы, сжимаемы при компрессии.

Проведено обследование сына пациента X (26 лет, с 23 лет был диагностирован флеботромбоз глубоких вен правой нижней конечности). Коагулограмма сына пациента X: в плазменном звене гемостаза хронометрическая нормокоагуляция на всех этапах свертывания; количество фибриногена в норме; признаков активации внутрисосудистого свертывания нет (уровень РФМК и Д-димеров в норме); волчаночный антикоагулянт отсутствует; количество антитромбина III в норме; резко снижена активность протеина С (44% при норме 70-140%) и выявлены значительные нарушения в системе протеина С, что может вызвать развитие тромбозов; резерв плазминогена в норме; немного ускорен фибринолиз; агрегационная способность тромбоцитов умеренно снижена при индукции АДФ; спонтанная агрегация в пределах нормы. Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии у сына пациента: обнаружены полиморфизмы: 807C>T(F224F); 1565 T>C (Leu33Pro) в гетерозиготном состоянии, PAI-I-675 5G>4G в гомозиготном состоянии.

Учитывая наследственность по тромбоэмболическому синдрому, рецидивирующие тромбоэмболические осложнения и данные лабораторных методов исследования, пациенту X был выставлен клинический следующий диагноз. Основной: Гематогенная тромбофилия, комбинированная форма: дефицит физиологического антикоагулянта протеина С, генетический тромбоэмболический полиморфизм генов F1 (фибриноген), PAI-I (ингибитор активатора плазминогена), гетерозиготные варианты, угнетение фибринолиза, гиперфибриногенемия, повышение активности фактора VIII. Осложнение: Рецидивирующий тромбоэмболический

синдром. Рецидивирующая тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии. Инфаркт-пневмония в S6-10 справа. ДН II. Подострое легочное сердце. Легочная гипертензия II. Тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей (с 20 лет). ХСН IIА. ФКП. ИБС. Инфаркт миокарда переднеперегородочной, верхушечной областей, без зубца Q от 25.05.11 г., подострая стадия. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ в 2003 г.). Желудочковая экстрасистолия 4а градации по Lown. Артериальная гипертензия I степени, риск IV. Сопутствующий: Язвенная болезнь 12-й кишки, ст. ремиссии.

Проводилось лечение: гепарин внутривенно дозатором под контролем АЧТВ 48 часов, затем фраксипарин 0,6×2 раза в сутки, моносан 10 мг в сутки, аспирин 0,5 1/4 т в сутки, клопидогрель 75 мг в сутки, бидоп 5 мг в сутки, омега-3 20 мг в сутки, проведен курс антибактериальной терапии цефтриаксоном 2 гр. внутривенно с последующей заменой на леволет 0,5 два раза в сутки, ингаляции с лазолваном и гепарином через небулайзер, препараты калия и магния, и т.д.

После того как острые проявления ТЭЛА были купированы, отмечена стойкая положительная динамика подострой стадии инфаркта миокарда, встал вопрос о постоянной пролонгированной вторичной тромбопрофилактике. Варфарин больному был противопоказан из-за наследственного дефицита протеина С. В качестве средства длительной тромбопрофилактики был рекомендован дабигатран (прадакса) вточной дозе 220 мг, ежедневно. В течение пяти лет за больным ведется динамическое наблюдение. В течение этого времени на фоне приема прадаксы рецидивов тромбоэмболического синдрома не отмечено. Ведется мониторинг функции почек и печени, клиренса креатинина и мочевины. Каких-либо побочных действий дабигатрана не было диагностировано. В случае оперативных вмешательств, угрозы или повторных возникновений тромбоэмболических осложнений, пациенту будет показан перевод на клексан, в комбинации с заместительной терапией препаратом «Сепротин» (концентрат протеина С).

Сыну пациента, которому также был выставлен диагноз наследственной гематогенной тромбофилии, тоже проводится тромбопрофилактика препаратом дабигатрана.

Пример 2.

Больной Ч., 1993 г.р., поступил в региональный сосудистый центр 16.10.2012 с клиникой ТЭЛА. Предъявлял жалобы на, слабость, кашель со слизистой мокротой, повышение температуры до 38,7°C, эпизод кровохарканья.

Из анамнеза выяснено, что отец и дед пациента по отцовской линии погибли от ТЭЛА в возрасте 30 и 37 лет.

При объективном осмотре на момент поступления отмечались выраженная одышка, цианоз верхней половины туловища. Тахикардия до 120 ударов в минуту. Артериальное давление 100 и 60 мм рт. ст. При аускультации сердца отмечено усиление и акцент II тона

над лёгочной артерией и трёхстворчатым клапаном, систолический шум в этих точках, расщепление II тона. В нижних отделах правого лёгкого выслушивали ослабление дыхания, влажные хрипы. Патологии со стороны органов брюшной полости и почек не обнаружено. Отек правой голени.

Клинический анализ крови от 16.10.2012: эритроциты – $4,8 \times 10^{12}/л$; гемоглобин 139 г/л; лейкоциты – $21 \times 10^9/л$; палочкоядерные – 7%; сегментоядерные – 63%; лимфоциты – 20%; моноциты – 10%; тромбоциты – $180 \times 10^9/л$; СОЭ – 8 мм/ч.

В биохимическом анализе крови без патологии. Анализ крови на гепатиты, ВИЧ, сифилис – отрицательные. Анализ мочи без патологии.

На ЭКГ определялись все признаки, характерные для ТЭЛА.

ЭХОКГ от 25.10.2012. Камеры сердца не расширены; уплотнены створки МК, АК и ТК; клапанный аппарат интактен; регургитация на ТК+; диастолическая, систолическая функции ЛЖ не нарушены; диффузная неоднородность структуры миокарда.

УЗДГ вен нижних конечностей от 07.11.2012. Глубокие и поверхностные вены левой нижней конечности проходимы. Просвет свободный, вены полностью отвечают на компрессию. Кровоток фазный, синхронизирован с дыханием. Глубокие вены правой нижней конечности ОБВ, ГБВ, берцовые вены проходимы. Вены из медиальной и латеральной суральной группы, начиная со средней трети голени тромбированы. ПКВ – тромбирована с элементами пристеночной реканализации, окклюзионный тромбоз распространяется до средней трети бедра, а выше тромбоза массы, продолжают только вдоль передней стенки на 1/2 просвета сосуда до места впадения ГБВ. Подкожные вены правой ноги: БПВ – проходима на всем протяжении. МПВ – со средней трети стенки утолщены, повышенной эхогенности, а с верхней трети в просвете тромбомассы, впадают в ПБВ 5 см выше верхнего края подколенной ямки.

Рентгенография органов грудной клетки от 16.10.12. Левосторонняя сегментарная пневмония (S5).

Сосудистый хирург 13.11.12. ПТФС правой нижней конечности стадии реканализации.

Получал лечение: фраксипарин, пентоксифиллин внутривенно капельно, левофлоксацин, цефтриаксон, дезинтоксикационная терапия, ацетилсалициловая кислота, отхаркивающие препараты.

Впервые осмотрен гематологом в декабре 2012 г. С учетом наследственности, наличия тромбоцитических осложнений в молодом возрасте, высказано предположение о наследственной гематогенной тромбофилии.

Выполнена коагулограмма, где диагностировано низкое содержание антитромбина III – 71%, других изменений не было выявлено.

Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии: FGB (β -фибриноген) – 455 G>A; ITGA2 (GP 1a) (интегрин

альфа 2 – тромбоцитарный рецептор к коллагену): 807C>T (F224F), PAI -I-675 (ингибитор активатора плазминогена) 5G>4G в гетерозиготном состоянии.

Выставлен диагноз: гематогенная тромбофилия, мультигенная форма, обусловленная снижением уровня физиологического антикоагулянта антитромбина III, тромбогенным полиморфизмом генов FGB - 455 G>A, ITGA2 (GP 1a): 807C>T (F224F), PAI -I-675 5G>4G (гетерозиготы). Осложнение: ТЭЛА. Инфаркт пневмония слева в нижней доле. ДН I. ПТФС правой нижней конечности, стадия реканализации.

Назначен варфарин в первоначальной дозе 5 мг в сутки, коррекция дозы под контролем МНО. При снижении антитромбина III до 56%, проводились трансфузии свежесзамороженной плазмы. Учитывая, что ниже 50% уровень антитромбина III за время наблюдения не снижался, коммерческий препарат антитромбина III не вводили.

Несмотря на повышение дозы варфарина до 7,5 мг, уровень МНО 2-3 достичь не удавалось. Максимальное повышение МНО – 1,9. В основном колебания в пределах 1,2-1,6. В связи с чем был выполнен анализ генетических полиморфизмов, связанных с нарушением метаболизма варфарина – заключение: риск развития нарушений метаболизма варфарина минимальный = 0,25%. Однако дальнейший прием варфарина не привел к повышению МНО до желаемых цифр – 2-3. В марте 2013 года имел место повторный рецидив ТЭЛА, на фоне приема варфарина и терапии коррекции антитромбина III.

После разрешения ТЭЛА было принято решение о пролонгированной тромбопрофилактике оральным антикоагулянтом дабигатраном – этиксилатом (прадаксой) 220 мг в сутки. На такой дозе дабигатрана состояние пациента остается удовлетворительным. Рецидивирования тромбоэмболического синдрома не отмечается. Ведется мониторинг функции почек и печени, клиренса креатинина и мочевины. Каких-либо побочных действий дабигатрана не было диагностировано.

Пример 3.

Больной М., 1965 г.р. Первый эпизод ТЭЛА в 2008 г. В том же году впервые был выставлен диагноз посттромбофлебитический синдром (ПТФС). После этого до 2011 г. нигде не наблюдался, противорецидивную антикоагулянтную терапию не получал. В 2011 г. рецидив ТЭЛА. После купирования острых явлений был обследован в плане гематогенной тромбофилии. В коагулограмме от 2011 г. значительно повышена спонтанная агрегация тромбоцитов (в плазме циркулируют активированные тромбоциты), гиперфибриногенемия, признаки активации внутрисосудистого свертывания (высокий уровень РФМК и Д-димеров), активность протеина С и антитромбина III не нарушена, других изменений в коагулограмме не выявлено. Выставлен диагноз «гематогенная тромбофилия». Попытки проводить профилактическую терапию комбинацией варфарина и препаратов ацетилсалициловой кислоты, монотерапия варфари-

ном способствовали рецидивированию кровотечений из прямой кишки (алая кровь) которые в то время были расценены как «геморроидальные кровотечения». В дальнейшем в течение 2,5 лет профилактика тромбообразования проводилась препаратом сулодексид в дозе 250 два раза в сутки. «Геморроидальные кровотечения» стали беспокоить намного реже.

7.05.2014 поступил в отделение сосудистой хирургии с клиникой субмассивной ТЭЛА, венозного тромбоза в правой нижней конечности. Учитывая рецидивирующий характер тромбоза, эпизоды ТЭЛА в анамнезе, в экстренном порядке выполнено лигирование наружной подвздошной вены справа. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выполнен УЗИ-контроль вен нижних конечностей, зоны лигирования, данных за прогрессирование венозного тромбоза и флотацию не обнаружено. Получал всю необходимую терапию. Явления ТЭЛА регрессировали.

В связи с рецидивирующими кишечными кровотечениями, нарастанием анемии, был обследован у проктолога, выполнена колоноскопия – эндоскопическая картина эрозивного колита. Гистологическое исследование биоптата слизистой подтвердило диагноз «неспецифического язвенного колита»

Перенесенные заболевания – ИБС, стенокардия напряжения, ФК 2. Артериальная гипертензия.

Наследственность: со слов больного у обоих родителей в пожилом возрасте было «заболевание вен нижних конечностей», какое не знает.

УЗИ органов брюшной полости от 23.05.14. Незначительная гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Очаговая структура печени (локальная жировая инфильтрация) Деформация желчного пузыря с незначительным уплотнением его стенки. Незначительные диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы без увеличения его размеров. ЭХОграфически определяется измененный участок кишки – проекция нисходящей.

ЭФГДС от 09.06.14г. Недостаточность кардии. Поверхностный гастродуоденит.

Проктолог 15.05.14 г. Ректороманоскопия (RRS) – 20 см в просвете слизь с кровью. На слизистой эрозии, участки гиперемии. RRS от 16.06.14 г. – 15 см в просвете слизь, слизистая розовая, яркие подслизистые геморрагии и эрозии, больше в нижнеампулярном отделе.

Колоноскопия от 20.05.14 г. Слизистая прямой, сигмовидной и нисходящей кишки гиперемирована, эрозирована. На стенках налет фибрина, эрозии закрыты гемосидерином. Заключение: Эрозивный проктит, левосторонний колит (псевдополипозный колит? Неспецифический язвенный колит?).

Фекальный кальпротектин от 20.05.14г. – 1800 (норма до 30).

Коагулограмма: АЧТВ – 20,7 с (норма – 26,4-37,5 с); протромбиновое время – 11,2 с (9,8-12 с), протромбин % – 91,2 (70-130), МНО – 1,03; тромбиновое время – 14,8 (14-21); фибриноген – 4 г/л; РФМК – 8 (до 4); Д-димер мг/л – 4,1 (0,05-0,5); Антитромбин III % – 134,7

(79,4-112); скрининг нарушений в системе протеина С – 1,03 (0,7-1,6); активность протеина С % – 163 (70-140); резистентность фактора Va к АПС 1,18 (0,8-1,4); XIIIa зависимый фибринолиз – 9 мин; плазминоген % – 108(75-150). Волчаночный антикоагулянт не определяется. Каолиновое время исходное 67 сек. АПТВ (ВА-плюс) 24,5, АПТВ (ВА-минус) 21,2. Лебетокс – эритроцитарный индекс – 1,13 (0,9-1,1). Спонтанная агрегация тромбоцитов (отн. ед.) – 1,2; спонтанная агрегация тромбоцитов % – 1,02; агрегация тромбоцитов на агрегометре: АДФ радиус – 12,3 (5,7-9,5), АДФ% – 53,26 (43-61), адреналин (радиус) – 7,73 (5,4-8,5), адреналин % – 54,41 (36-56), фактор VIII % – 286 (70-150). Заключение: выраженная гиперкоагуляция в 1-2 фазах по внутреннему пути свертывания. Фибринообразование не изменено. Количество фибриногена в норме. Отмечаются признаки активации внутрисосудистого свертывания (повышение РФМК, Д-димеров). Активность основных физиологических антикоагулянтов удовлетворительная. Нарушений в системе протеина С не выявлено. Количество плазминогена и фибринолиз в норме. Волчаночный антикоагулянт не определяется. Высокий уровень фактора VIII. Спонтанная агрегация тромбоцитов в норме. Агрегационная способность с АДФ и адреналином в норме.

Тромбоэластограмма – гиперкоагуляция.

Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии (заключение): Интегрин альфа гликопротеин Ia VLA-2 receptor (ITGA2807) C > T – T/T гомозигота. Ингибитор активатора плазминогена типа I (PAI-1) – 675 5G > 4G гетерозигота. По данным генетического тестирования имеется предрасположенность к повышению уровня PAI-1 в крови, снижение фибринолитической активности крови. Усиление клеточного звена гемостаза. Усиление агрегации тромбоцитов. Склонность к гиперагрегации тромбоцитов.

Определение гомоцистеина: 32,4 ммоль/л (норма – 5-15 ммоль/л).

Иммунологические маркеры АФС: антитела к ДНК, фосфолипидам, кардиолипину, антиядерные – не обнаружены.

При проведении ЭХОКГ патологии перикарда и клапанов не выявлено.

Дуплексное сканирование венозной системы бассейна НПВ с цветовым доплеровским картированием (от июня 2014): Глубокие вены левой нижней конечности: ОБВ, ПБВ, ГБВ, ПиВ, ПББВ проходимы, отвечают на компрессию, кровотоков фазный, синхронизирован с дыханием. Медиальная ЗББВ – не полностью отвечает на компрессию, кровотоков фрагментированный (явления ПТФС). Глубокие вены правой нижней конечности: ОБВ, ПБВ верхняя треть, ГБВ, ПББВ, ЗББВ – проходимы, отвечают на компрессию, кровотоков фазный, синхронизирован с дыханием. Медиальные суральные вены, ПКВ, ПБВ до верхней трети – тромбированы, с сохранением частичного пристеночного кровотока. Проксимальная граница

тромбоза на границе средней и верхней трети. Данных за флотацию на момент осмотра не выявлено. Подкожные вены обеих нижних конечностей проходимы

Артериография чревного ствола, верхней брыжеечной и нижней брыжеечной артерий (с целью исключения тромбоза как причины ишемического колита). Брюшной отдел аорты имеет ровные, четкие контуры, просвет до 20 мм. Чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, нижняя брыжеечная артерия с четкими, ровными контурами, прослеживается на всем протяжении, видимые висцеральные ветви без патологических изменений. Заключение: патологии со стороны брюшного отдела аорты, чревного ствола, верхней брыжеечной и нижней брыжеечной артерий не выявлено.

Триплексное сканирование венозной системы бассейна НПВ (13.08.14):

1. Ультразвуковые признаки ПТФС в стадии неполной реканализации справа в области подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента. Ультразвуковые признаки ПТФС в стадии неполной реканализации слева в области берцового сегмента. НПВ, ОПВ справа; подвздошные слева; ОБВ, ПБВ, ПКВ, ПББВ слева проходимы. НарПВ, ОБВ, ПБВ, ПКВ, ЗББВ справа; ЗББВ слева в просвете линейные эхоплотные массы, фрагментарно прослеживается кровоток.

2. БПВ справа расширена, локально в нижней трети голени в просвете гетерогенные массы, проксимальнее проходима, ретроградных сбросов не обнаружено. Несостоятельный приток: на голени 3,6 мм.

3. БПВ слева не расширена, проходима, ретроградных сбросов не обнаружено.

4. Обе МПВ проходимы, не расширены, просветы свободны, ретроградных сбросов не обнаружено.

Заключение: Состояние после лигирования НарПВ справа. Ультразвуковые признаки ПТФС в стадии неполной реканализации справа в области подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента. Ультразвуковые признаки ПТФС в стадии неполной реканализации слева в области берцового сегмента. Сегментарный тромбофлебит в нижней трети голени в бассейне БПВ справа. Несостоятельный перфорант медиальной группы слева.

Рентгенограмма органов грудной полости – без патологии.

УЗИ щитовидной железы – диффузные изменения паренхимы щитовидной железы.

Эндокринолог: Первичный гипотиреоз в стадии компенсации. Рекомендовано: L-тироксин 50 по 1 таб. Контроль ТТГ.

Пациенту выставлен диагноз. Основное заболевание: Гематогенная тромбофилия, комбинированная форма: гипергомоцистеинемия, гиперпродукция фактора VIII, гиперагрегация тромбоцитов, носительство генных полиморфизмов ITGA2807 C > T – T/T гомозигота, PAI-1 – 675 5G > 4G гетерозигота. Осложнение: Подострый окклюзионный тромбоз ПБВ, ПКВ, медиальной суральной вены на фоне ПТФС правой

нижней конечности. Пристеночный тромбоз ОБВ справа. ПТФС берцового сегмента слева. Субмассивная ТЭЛА от 2008, 2011, 2014 гг. Состояние после лигирования НарПВ справа по поводу тромбоза ОБВ справа.

Конкурирующее заболевание: Неспецифический язвенный колит, тотальное поражение, тяжёлое течение. Осложнение: Постгеморрагическая анемия (железодефицитная) средней степени тяжести.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. Артериальная гипертензия 3. ХСН IIА. ФК II. Первичный гипотиреоз в стадии компенсации.

Таким образом, у пациента имели место два тяжёлых конкурирующих заболевания. Лечение (вторичная профилактика тромбообразования) тромбофилии могло способствовать рецидиву кишечных кровотечений. Не проведение противотромботической терапии или ее проведение препаратами недостаточной эффективности (солудексид) могло привести к рецидиву ТЭЛА и других серьёзных тромботических осложнений.

По поводу патологии кишечника получал терапию: ванкомицин, преднизолон 30 мг в сутки с последующей отменой, сульфасалазин 3 г в сутки, симптоматическую терапию.

В качестве вторичной профилактики тромбообразования на три месяца были назначены фраксипарин 0,3 – дважды в сутки и ангиовит по 2 драже два раза в сутки (с целью снижения уровня гомоцистеина).

После достижения ремиссии НЯК и нормализации уровня гомоцистеина фраксипарин был отменен, в течение полугода пациент получал препарат ривароксабана (ксарелто) 10 мг в сутки и профилактическую терапию ангиовитом. Поскольку рецидива НЯК и кровотечений в течение этих 6 месяцев не отмечалось, была назначена стандартная доза ривароксабана – 20 мг в сутки, получает профилактическую терапию ангиовитом. Проходит курсами терапию кишечной патологии.

В течение последующих двух лет рецидивов тромботических осложнений и кишечных кровотечений не было.

В заключение необходимо сказать о том, что ТЭЛА в большинстве случаев является первой манифестацией наследственной гематогенной тромбофилии. По нашим данным – в 60% случаев. Молодой возраст пациента, наследственный анамнез по ТЭЛА и другим тромботическим осложнениям, отсутствие провоцирующих факторов для тромбоэмболии является основанием для подозрения и полного обследования на гематогенную тромбофилию. Своевременная диагностика заболевания и назначение адекватной противотромботической терапии способствует безрецидивному течению заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Предтромботические состояния и тромбофилии // Руководство по гематологии / под

ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т3. С.133–147.

2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск: Одеон, 2014. 254 с.

3. Войцеховский В.В. Применение дабигатрана для профилактики тромбообразования у больных гематогенными тромбофилиями // Амурский медицинский журнал. 2014. №1(5). С.92–100.

4. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелов А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Т.61, №3. С.116–122.

5. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Ермолина О.В. Балахонова Т.В., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Хасанова З.Б., Постнов А.Ю., Кириенко А.И. Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен // Терапевтический архив. 2011. Т.83. №8. С.33–37.

6. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению // Гематология и трансфузиология. 2012. Т.57, №2. С.7–21.

7. Ландышев Ю.С. Леншин А.А. Руководство по пульмонологии. Благовещенск: РИО, 2003. 182 с.

8. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В., Шахматов И.И., Лыдина И.В., Григорьева Е.В., Белозеров Д.Е., Никитина Д.А., Строзенко Л.А., Петрекова О.В., Беспалова О.В., Ломаев И.С. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: Изд-во Алтайского гос. ун.-та, 2011. 138 с.

9. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тромбоэмболии легочных артерий. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 года N 873н. URL: <https://www.rosminzdrav.ru>

10. Сахарюк А.П., Шимко В.В., Тарасюк Е.С., Вереветинов А.Н., Раповка В.Г., Вавринчук С.А., Емец А.Н. Тромбоэмболия легочных артерий в клинической практике // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.55. С.48–53.

11. Сахарюк А.П., Шимко В.В., Тарасюк Е.С., Вереветинов А.Н., Емец А.Н. Хирургическое лечение флотирующих тромбов бассейна нижней полой вены // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып. 57. С. 57–60.

12. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I.; PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. 2013. Vol.368, №8. P.699–708.

13. Bates S.M., Greer I., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J., American College of Chest Physicians. Venous throm-

boembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. Vol.133 (Suppl.6). P.844S–886S.

14. Brandjes D.P.M., Heijboer H., Buller H.R., de Rijk M., Jagt H., ten Cate J.W. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis // N. Engl. J. Med. 1992. Vol.327, №21. P.1485–1489.

15. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Prins M.H., Hettiarachchi R., Hantel S., Schnee J., Büller H.R., RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. 2007. Vol.370, №9604. P.949–956.

16. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Kälebo P., Christiansen A.V., Hantel S., Hettiarachchi R., Schnee J., Büller H.R.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial // J. Thromb. Haemost. 2007. Vol.5, №11. P.2178–2185.

17. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Bandel T.J., Beckmann H., Muehlhofer E., Misselwitz F., Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty // N. Engl. J. Med. 2008. Vol.358, №26. P.2765–2775.

18. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Gerdal M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol.365, №11. P.981–992.

19. Inherited thrombophilia: memorandum from a joint WHO/International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting. // Bull. World. Health. Organ. 1997. Vol.75, №3. P.177–189.

20. Kaatz S., Kouides P.A., Garcia D.A., Spyropoulos A.C., Crowther M., Douketis J.D., Chan A.K., James A., Moll S., Ortel T.L., Van Cott E.M., Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors // Am. J. Hematol. 2012. Vol.87 (Suppl.1). P.S141–S145.

21. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L., Suri R.M., Ereth M.H., Schaff H.V. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol.141. Iss.6. P.1410–1416.

22. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan Guohua, Singer D.E., Werner H., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini

J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol.365, №10. P.883–891.

23. Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F., Chen D., Ramirez L.-M., Wright R. T., Lassen M. R. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2012. Vol.94, №2. P.257–264.

24. Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I., Gent M., Berkowitz S.D., Misselwitz F., Bandel T.J., Homering M., Westermeier T., Kakkar A.K. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol.105, №3. P.444–453.

REFERENCES

1. Barkagan Z.S. Prethrombotic state and thrombophilia. In: Vorobyov A.I., editor. Guide to Hematology. Moscow: Nyudiamed; 2005; Vol.3:133–147 (in Russian).

2. Voitsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Tseluyko S.S., Zabolotskikh T.V. Hemorrhagic syndrome in clinical practice. Blagoveshchensk: Odeon; 2014 (in Russian).

3. Voitsekhovskiy V.V. Dabigatran for prevention of thrombosis in patients with hemogenous thrombophilia. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 1:92–100 (in Russian).

4. Vorobiev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.C., Shklovskiy-Kordi N.E. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Gematologiya i transfuziologiya* 2016; 61(3):116–122 (in Russian).

5. Vorobyeva N.M., Panchenko E.P., Ermolina O.V., Balakhonova T.V., Dobrovolsky A.B., Titaev E.V., Khasanova Z.B., Postnov A.Yu., Kirienko A.I. Prolongation of enoxaparin therapy to one month promotes recanalization of occlusively thrombosed deep veins. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011; 83(8):33–37 (in Russian).

6. Galstyan G.M. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin k-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment. *Gematologiya i transfuziologiya* 2012; 57(2):7–21 (in Russian).

7. Landyshev Yu.S., Lenshin A.A. Manual on Pulmonology. Blagoveshchensk: RIO; 2003 (in Russian).

8. Momot A.P., Cyvkina L.P., Taranenko I.A., Mamaev A.N., Serdyuk G.V., Shakhmatov I.I., Lydina I.V., Grigor'eva E.V., Belozarov D.E., Nikitina D.A., Strozenko L.A., Petrekova O.V., Bepalova O.V., Lomaev I.S. Modern methods of detection thrombotic state of readiness. Barnaul; 2011 (in Russian).

9. Approval of specialized medical care standard in pulmonary thromboembolism. Russian Ministry of Health Order on November 9th, 2012 N873n. Available at: www.rosminzdrav.ru (in Russian).

10. Sakharyuk A.P., Shimko V.V., Tarasyuk E.S.,

Verevetinov A.N., Rapovka V.G., Vavrinchuk S.A., Emets A.N. Thromboembolism of pulmonary arteries in clinical practice. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2015; 55:48–53(in Russian).

11. Sakharyuk A.P., Shimko V.V., Tarasyuk E.S., Verevetinov A.N., Emets A.N. Surgical treatment of floating thrombosis of inferior vena cava system. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2015; 57:57–60 (in Russian).

12. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I.; PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(8):699–708.

13. Bates S.M., Greer I., Pabinger I., Sofaer S., Hirsh J.; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl.): 844S–886S.

14. Brandjes D.P.M., Heijboer H., Buller H.R., de Rijk M., Jagt H., ten Cate J.W. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327(21):1485–1489.

15. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Prins M.H., Hettiarachchi R., Hantel S., Schnee J., Büller H.R., RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370 (9604):949–956.

16. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., Kälebo P., Christiansen A.V., Hantel S., Hettiarachchi R., Schnee J., Büller H.R.; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(11):2178–2185.

17. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., Bandel T.J., Beckmann H., Muehlhofer E., Misselwitz F., Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(26):2765–2775.

18. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Gerdles M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W., Zhu J., Wallentin L.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(11):981–992.

19. Inherited thrombophilia: memorandum from a joint WHO/International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting. *Bull. World. Health. Organ.* 1997; 75(3):177–189.

20. Kaatz S., Kouides P.A., Garcia D.A., Spyropolous A.C., Crowther M., Douketis J.D., Chan A.K., James A., Moll S., Ortel T.L., Van Cott E.M., Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am. J. Hematol.* 2012; 87(Suppl.1):141–145.

21. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L., Suri R.M., Ereth M.H., Schaff H.V. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141(6):1410–1416.

22. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan Guohua, Singer D.E., Werner H., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A.A., Califf R.M.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;

365(10):883–891.

23. Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F., Chen D., Ramirez L-M., Wright R. T., Lassen M. R. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2012; 94(2):257–264.

24. Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I., Gent M., Berkowitz S.D., Misselwitz F., Bandel T.J., Homering M., Westermeier T., Kakkar A.K. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb. Haemost.* 2011; 105(3):444–453.

Поступила 18.10.2016

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский,

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy,

MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: voitsehovskij@yandex.ru