

ЭВОЛЮЦИЯ УЧЕНИЯ З.С. БАРКАГАНА О ГЕМАТОГЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЯХ

Момот А.П., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В.,
Мамаев А.Н., Тараненко И.А.

Алтайский филиал Учреждения Российской академии медицинских наук
Гематологического научного центра РАМН,
ЦНИЛ ГОУ ВПО АГМУ Росздрава,
г. Барнаул

Последние годы в мире наблюдается дальнейший рост сердечно-сосудистых заболеваний. При этом атеротромбоз, как наиболее грозное осложнение атеросклероза, является причиной смертности почти в 30% случаев. Установлено, что морфологическим субстратом большинства артериальных катастроф является поврежденная (нестабильная) атеросклеротическая бляшка с тромбозом просвета артерий. Не менее актуальны для современной медицины и вопросы, связанные с профилактикой, диагностикой и лечением острых нарушений мозгового кровообращения. В России инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения; примерно 20% больных, перенесших инсульт, становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. Причем среди всех видов инсульта преобладают ишемические (тромботические) поражения мозга в связи с тромбозом церебральных артерий либо системной (кардиогенной) эмболией [3,7,16].

Тромбозомболия легочной артерии (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 осложнений у больных, перенесших различные хирургические и иные инвазивные вмешательства. Принято, что причиной венозного тромбоза служат стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная способность крови к тромбообразованию (тромбофилия), а также угнетение фибринолитической активности крови. Провоцирующую роль в этом играют хирургические манипуляции в области крупных венозных магистралей (операции на тазобедренном суставе, органах малого таза), другие фоновые виды патологии и состояния, предрасполагающие к тромбозу вен (злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, беременность и ее осложнения и т.д., см. ниже). Кроме того, длительная иммобилизация как в до-, так и в послеоперационном периоде, приводит к существенному ухудшению показателей венозной гемодинамики [4,14,17].

Интерес к тромбофилии или состоянию склонности к повышенной свертываемости и к самой гиперкоагуляции настолько широк, что поиск в электронной базе данных Медлайн статей, опубликованных за последние 8 лет (2000–2008) дает на 30% больше статей (19029) по теме тромбофилии, чем по теме тромбоза коронарной артерии (13558) – патологии, которая в индустриальном мире является причиной смерти номер один. Более того, клинические проявления врожденных и приобретенных тромбофилических состояний, а также основанные на доказательствах показания для скрининговых исследований при вероятности артериальных или венозных тромбозов, выбор и длительность антикоагулянтной терапии, описаны с 2000 года по настоящее время в 3376 публикациях.

В 1996 году член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор З.С. Баркаган на пленуме Президиума РАМН выступил с докладом, в котором, обобщив результаты проведенных ранее исследований, представил формулировку понятия «гематогенная тромбофилия», первую отечественную классификацию этого вида патологии и изложил основные положения разработанного им учения о гематогенных тромбофилиях [1].

Заслушав и обсудив доклад, участники пленума приняли решение об утверждении классификации гематогенных тромбофилий, формировании научного направления и Федеральной программы для дальнейшей разработки учения о тромбофилии и создании для этих целей ЦНИЛ на базе Алтайского государственного медицинского университета. Автором в классификации были выделены 10 основных форм гематогенной тромбофилии, каждая из которых включала ряд вариантов патологии.

В дальнейшем классификация неоднократно совершенствовалась и дополнялась [2] и вошла в изданное в 2005 году «Руководство по гематологии» в завершённом виде [14]. В окончательном варианте классификации также присутствовали 10 форм тромбофилии, включая комбинированные формы, представленные сочетанием двух и более тромбофилических нарушений.

Классификация гематогенных тромбофилий / З.С.Баркаган, 1996-2005 гг.

Группа I. Гемореологические формы

1. При миелопролиферативных болезнях:

- полицитемии;
- тромбоцитемии.

2. При полиглобулиях:

- идиопатических (семейных);
- вторичных:

а) гипоксических, при артериовенозных шунтах, нефрогенных и др.;

б) дегидратационных (профузных поносах, применении мочегонных средств и других видах потери жидкости);

в) при нарушениях физиологической гемодилюции, в том числе при токсикозах беременности.

3. При нарушениях объема и формы эритроцитов (гемоглобинопатии, ферментопатии и др.).

4. Формы, связанные с повышенной вязкостью плазмы (парапротеинемии, гаммапатии, гиперфибриногенемия и др.).

Группа II. Формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

1. Гипертромбоцитозы (первичные, симптоматические, в т.ч. неопластические).

2. Формы с повышенной спонтанной и стимулированной агонистами агрегацией тромбоцитов.

3. Формы, связанные с повышением продукции и полимерности фактора Виллебранда (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др.).

4. Синдромы вязких (липких) тромбоцитов:

- генетически обусловленные;

- симптоматические – при других видах тромбофилий, гиперлипидемиях, гипергомоцистеинемии, диабете и др.

5. Другие неидентифицированные формы.

Группа III. Формы, обусловленные дефицитом или аномалиями физиологических антикоагулянтов

1. Дефицит и аномалии антитромбина (I, II и III типа):

- генетически обусловленные;

- вторичные (симптоматические), в т.ч. при ДВС-синдроме.

2. Дефицит и аномалии протеина С (I и II типа):

- генетически обусловленные (семейные);

- вторичные (симптоматические) формы: при ДВС-синдроме, сепсисе, лечении кумаринами и др.;

- избыток ингибитора протеина С.

3. Дефицит и аномалии протеина S-общего и свободного.

4. Дефицит кофактора II гепарина.

5. Гиперпродукция богатого гистидином гликопротеина.

6. Комбинированные (смешанные) формы антикоагулянтной недостаточности.

Группа IV. Формы, связанные с дефицитом, гиперпродукцией или аномалиями плазменных факторов свертывания крови

1. Тромбогенные дисфибриногенемии.

2. Симптоматические гиперфибриногенемии.

3. Повышение уровня и активности фактора VII:

- при гиперлипидемии;
- при гипертромбоцитозе;
- в третьем периоде беременности (гестозе, преэклампсии).
- 4. Гиперпродукция и повышение уровня в плазме (>150%) фактора VIII (генетически обусловленная форма).
- 5. Повышение резистентности фактора Va к активированному протеину С;
 - наследственные формы (аномалия Лейден и др.);
 - симптоматические формы (при антифосфолипидном синдроме, токсиях беременности и др.).
- 6. Аномалия фактора II (протромбина) 20210A.
- 7. Наследственный дефицит фактора XII.

Группа V. Формы, связанные с нарушением фибринолиза

1. Дефицит и аномалии пламиногена:
 - генетически обусловленные;
 - вторичные (симптоматические); в том числе при тромболитической терапии.
2. Дефицит и нарушения высвобождения из эндотелия тканевого активатора пламиногена (ТАП):
 - наследственные формы;
 - приобретенные (вторичные) формы.
3. Повышение содержания в плазме ингибиторов ТАП (PAI-1, PAI-2) или $\alpha 2$ -антиплазмина.
4. Нарушения фибринолиза, связанные с дефицитом фактора XII и компонентов калликреин-кининовой системы (дефекты Флетчера и Фицджеральда-Фложак).
5. Гипофибринолиз, связанный с дефицитом протеинов С и S.
6. Истощение фибринолиза при ДВС-синдроме.
7. Депрессии фибринолиза лекарственного генеза (при лечении тромболитиками, ингибиторами пламиногена и др.).

Группа VI. Метаболические формы

1. При гиперлипидемиях и атеросклерозе.
2. При диабете и диабетической ангиопатии.
3. При гипергомоцистеинемии (-урии):
 - наследственные формы;
 - вторичные (приобретенные) формы.

Группа VII. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы

1. Антифосфолипидный синдром (АФС):
 - первичный;
 - вторичный (симптоматический) при аутоиммунных (СКВ и др.); лимфолиферативных и хронических вирусных заболеваниях;
 - «катастрофический» АФС.

2. Формы, не связанные с АФС:

- при аллергозах и других иммунных заболеваниях, болезни Бехчета;
- при иммунных и вирусных тромбоваскулитах;
- при тромбо-геморрагических лихорадках, включая ТТП и ГУС;
- при бактериальном эндокардите и других видах хронического сепсиса.

Группа VIII. Паранеопластические тромбозмболические синдромы (синдром Труссо и др.)

Дебютные и вторичные тромботические осложнения при всех видах рака (особенно висцеральных его формах), при хирургических и химиотерапевтических вмешательствах.

Группа IX. Ятрогенные (в том числе медикаментозные) формы

1. При катетеризации и хирургических вмешательствах на сосудах и сердце.

2. При установке кавальных фильтров и протезировании сосудов и клапанов сердца.

3. При трансплантациях стволовых костномозговых клеток (веноокклюзивная болезнь).

4. Лекарственные формы, в том числе:

- при лечении активаторами плазминогена без компенсации последнего;
- при лечении гепаринами (гепариновая тромбоцитопеническая тромбофилия);
- при лечении L-аспарагиназой и полихимиотерапии;
- при лечебно-профилактическом применении гормональных противозачаточных средств;
- при лечении концентратами активированных факторов протромбинового комплекса (ППСБ, Фейба и др.).

Группа X. Комбинированные формы тромбофилий

Представлены сочетанием двух и более нарушений, перечисленных в группах I-IX.

Очевидно, что в соответствии с данной классификацией установлен широкий спектр видов патологии и отдельных нарушений гемокоагуляции и фибринолиза, заподозрить которые можно по ряду клинических ориентиров (табл. 1). В соответствии с современными представлениями тромбофилия может проявиться в виде одного или более тромботических эпизодов (клинический фенотип), включая развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА). Достаточно редко тромбофилия манифестирует в виде молниеносной/злокачественной

пурпуры (новорожденных или взрослых) или варфаринового некроза кожи. Тромбофилия может также проявиться в виде повторяющейся гибели плода или мертворождении, а также осложнений беременности.

Таблица 1
Клинические проявления гематогенной тромбофилии
по J. Heit, 2007 [19] с дополнениями авторов

1. Развитие первого тромботического эпизода в возрасте до 40 лет.
2. Идиопатический или спонтанный характер тромбообразования (отсутствие клинических факторов риска тромбоза).
3. Рецидивы тромбоза.
4. Нетипичная локализация тромба (например, в венах верхних конечностей, мезентериальных, мозговых, почечных, портальных и овариальных венах).
5. Повторное невынашивание беременности при отсутствии акушерской патологии, тяжелая гестационная артериальная гипертензия (преэклампсия), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая фетоплацентарная недостаточность, неудачи экстракорпорального оплодотворения.
6. Наличие семейного тромботического анамнеза (при генетических формах) – тромбозы вен (в возрасте до 45 лет) и артерий, инсульты, инфаркты в молодом возрасте (менее 55 лет), синдром потери плода - у близких кровных родственников.
7. Возможен артериальный тромбоз (например, инсульт, острый инфаркт миокарда), в т.ч. в сочетании с венозным тромбозом в различных сосудистых регионах.
8. Молиниеносная пурпура новорожденных или взрослых; асептический некроз головки бедренной кости (при гомозиготной форме дефицита протеинов С и S).
9. Тромбоз на фоне гепаринотерапии (при дефиците или потреблении антитромбина, гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа) или в первые дни после начала приема варфарина – варфариновый некроз кожи (при глубоком врожденном дефиците протейна С).

Примечателен тот факт, что и первый и окончательный варианты отечественной классификации тромбофилий имеют ряд существенных отличий от современной зарубежной классификации этой патологии (табл. 2). Очевидно, что отечественная классификация носит более «клинический» характер, поскольку в ней отсутствует однозначное разграничение первичных (наследственных) и вторичных (приобретенных) форм тромбофилии, а акценты делаются на патогенетических аспектах склонности к тромбозу. Во-вторых, в зарубежных классификациях самостоятельно не выделяется гемореологическая форма тромбофилии, имеющая, по мнению З.С. Баркагана, важное клиническое значение, поскольку полицитемии, полиглобулии и синдромы повышения вязкости крови, в т.ч. обусловленные гиперфибриногенемией, достаточно часто встречаются в практике врачей разных специальностей (гематологов, пульмонологов, кардиологов, гепатологов, неврологов и др.). О важности выделения этой группы тромбофилии свидетельствуют и работы Е.В. Ройтмана, посвященные гемореологическим сдвигам при различных формах патологии [12,13].

Классификация первичной и вторичной тромбофилии по J. Heit, 2007[19]

I. Варианты первичной (наследственной) тромбофилии
Дефицит антитромбина
Дефицит протеина С
Дефицит протеина S
Дефицит протеина Z и протеин Z-зависимого ингибитора протеазы
Дефицит ингибитора внешнего пути свертывания крови (TFPI)
Мутация фактор V Лейден
Резистентность фактора Va к активированному протеину С (APC-резистентность)
Мутация протромбина
Полиморфизм фактора XIII
Гиперфибриногенемия, увеличение содержания факторов II, VIII, IX или XI
Дисфибриногенемия (тромбогенный вариант)
Депрессия фибринолиза в связи со снижением уровня плазминогена, дисплазминогенемии, дефицитом тканевого активатора плазминогена (ТРА), избыточным уровнем ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) или избытком активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)
Гипергомоцистениемия, гомотестинурия, полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы (MTGFR)
Серповидно-клеточная анемия
II. Варианты вторичной (приобретенной) тромбофилии
Злокачественные новообразования, химиотерапия при их лечении (прием L-аспарагиназы, талидомида), медикаментозное ограничение ангиогенеза
Миелопролиферативные заболевания
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2 типа (ГИТ-2)
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – болезнь Мошкович
Нефротический синдром
Беременность/ Послеродовое состояние
Прием оральных противозачаточных средств, заместительная гормональная терапия
Терапия селективным модулятором рецептора эстрогена (тамоксифеном, ралоксифеном)
Терапия прогестероном
"Терапия" бесплодия
Антифосфолипидный синдром (при наличии волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител, антител к β_2 -гликопротеину I)
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)
Гранулематоз Вегенера
Воспалительные заболевания кишечника
Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера)
Болезнь Бехчета
Варикозная болезнь
Системная красная волчанка
Венозные сосудистые аномалии (синдром Клиппеля-Треноне и др.)
Гипергомоцистениемия
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)
Дегидратация
Несоответствующее использование эритропоэтина

В сравнении этих классификаций можно видеть более детальное изложение клинических ситуаций (в классификации З.С. Баркагана), при которых имеется предрасположенность к тромбозу – исчерпывающий учет приобретенных состояний и видов патологии со склонностью к тромбозам, в т.ч. при обменных заболеваниях – диабете, ожирении, подагре, при аутоиммунных и инфекционно-иммунных заболеваниях (иммунных тромбо васкулитах, сепсисе и т.д.), при ряде медикаментозных воздействий (ятрогенные формы). Пациенты с этими видами патологии и вторичными тромбоцистическими осложнениями также нуждаются в своевременной диагностике тромбофилии и в соответствии с ее результатами – в симптоматической и целенаправленной этиопатогенетической терапии.

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. Дефиниция – краткое логическое определение, устанавливающее существенные отличительные признаки предмета или значение понятий – его содержание и границы [9]. В приложении к гемостазу и его участникам дефиниция имеет, в известной мере, относительный характер, поскольку эта область медицинских знаний находится в ходе интенсивного развития, а многие термины и понятия, такие как «коагулопатия потребления», «агрегатное состояние крови», «непрямые антикоагулянты», «фибриноген Б» др., глубоко историчны и не вполне отвечают современным представлениям о механизмах и средствах коррекции гемостатических событий.

Поскольку гематогенная тромбофилия закономерно ассоциируется с тромбозами различной локализации мы предлагаем остановиться на таких понятиях как «тромбофилия», «факторы риска тромбоза», «гиперкоагуляционное состояние/синдром», «тромбоз» и некоторых других, находящихся в логической связи и описывающих клиническую последовательность событий. Это представляется важным и для корректного определения подходов к началу тромбопрофилактики (первичной, вторичной) и лечения венозных тромбоэмболических осложнений.

Согласно представлениям З.С. Баркагана, под гематогенной тромбофилией следует понимать все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, которым свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов.

Таким образом, тромбофилия определяется как предрасположенность или восприимчивость к тромбозу в более молодом, чем в общей популяции, возрасте при ряде известных дефектов гемостаза, заболеваний и патологических состояний (табл. 3).

Наиболее часто встречающиеся нарушения гемостаза, обуславливающие склонность к тромбозу по P. Kyrle, S. Eichinger, 2005 [27]

Нарушения	Распространенность в популяции	Распространенность у больных с венозными тромбозами	Метод диагностики	Исследование во время беременности	Диагностика при остром тромбозе	Диагностика на фоне антикоагулянтной терапии
Фактор V Лейден - гетерозигота - гомозигота	5% 0,02%	20% -	АПС-резистентность ПЦР	Нет Да	Да Да	Да Да
Мутация гена протромбин G20210A	2-3%	6%	ПЦР	Да	Да	Да
Антифосфолипидный синдром	1-2%	5%	ВА, антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I	Да	Да	Да
Дефицит протеина С	0,5%	3%	Активный протеин С	Да	Нет	Нет
Дефицит протеина S	0,03-0,13%	3,2%	Протеин S общий и свободный	Да	Нет	Нет
Дефицит антитромбина	0,2-0,4%	< 1%	Определение активности	Да	Нет	Нет
Гипергомостеинемия	-	8-25%	Уровень гомоцистеина в плазме	Да	Не выяснено	Да
МТГФР 677Т (гомозигота)	10%	25%	ПЦР	Да	Да	Да

Обозначения: АПС-резистентность – резистентность фактора Va к активированному протеину С; ПЦР – полимеразная цепная реакция, ВА – волчаночный антикоагулянт, МТГФР – метилентетрагидрофолат-редуктаза.

Тромбофилия, по существу, не является болезнью, но являет собой патологическое состояние, обусловленное комбинацией факторов риска, *реализованных развитием тромбоза (тромбозов)*, информация о котором (которых) получена по данным анализа индивидуального и, возможно, семейного анамнеза. Она может быть унаследована или связана с болезнью (например, с онкологическими заболеваниями), приемом лекарственных препаратов (например, оральных контрацептивов), или состоянием здоровья (например, беременностью, послеродовым периодом). Понимание данного положения имеет принципиально важное значение, поскольку восприимчивость к болезни не подразумевает под собой наличие абсолютных показаний для первичной или вторичной

профилактики или лечения. Большинство людей с наличием постоянных или временных факторов риска тромбоза не страдают на протяжении своей жизни тромбозами и тромбоземболиями. Следовательно, тромбофилию необходимо рассматривать в контексте комбинации врожденных и преходящих факторов риска и случаев рецидивирующего тромбоза. Именно в этих случаях решается вопрос о проведении первичной или вторичной профилактики/терапии тромбозов (табл. 9).

Термины «тромбофилия» и «повышенная свертываемость крови» часто используют как синонимы, в то время как, на самом деле, это понятия различны. **Повышенная свертываемость крови или гиперкоагуляционный синдром/состояние** – это лабораторный феномен, посредством которого «in vitro» специальными методами анализа гемостаза распознаются активация тромбоцитов и процессы образования фибрина, подавление фибринолитических реакций, повреждение эндотелия кровеносных сосудов, которые сопровождаются такими проявлениями, например, как тромбирование иглы при венепункции. Повышенная свертываемость крови может провоцироваться лекарствами, используемыми для лечения кровотечения при гемофилии, сепсисом, воспалением, хирургическим вмешательством, стазом крови, атеросклерозом и другими факторами. Но она может проявляться и гипокоагуляцией при анализе результатов коагулограммы (эффекты волчаночного антикоагулянта, дисфибриногенемия) [5].

Нами предлагается альтернативное, клинически оправданное понятие – **состояние тромботической готовности**, которое способно объединить в себе лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза (увеличение вязкости крови, замедление кровотока по данным дуплексного ангиосканирования венозного кровотока, интермиттирующие признаки органной дисфункции и другие).

Соответственно реализация этой готовности при сохраняющихся факторах риска и их умножении (например, операцией, травмой, воспалением, неотложным состоянием, приемом эстрогенов) проявляется **тромбозом**, под которым понимается патологическое образование сгустка фибрина, которое происходит в сосудах с клиническими симптомами одной или более артериальных и/или венозных окклюзий, выявляемых визуальными методами. Тромбоз развивается вследствие реакции системы гемостаза на повреждение стенки сосуда, которое может быть анатомическим (например, венозные эндотелиальные повреждения в клапанах вен из-за застоя, разрыва атеросклеротической

бляшки в артериях) или «неанатомическим» (например, опосредованная цитокинами экспрессия эндотелием молекул адгезии) [15].

Таким образом, можно выстроить следующую последовательность событий, которые способны вести к тромбообразованию в различных сосудистых регионах (рис. 1):

Факторы тромбогенного риска → Состояние тромбоцитической готовности → Тромбофилия (с эпизодом тромбоза в анамнезе) → Субклинический или клинически выраженный тромбоз.

Остановимся на первых трех участниках этого процесса. Частое заблуждение среди диагностов сегодня – замена понятия «фактор (или факторы) тромбогенного риска» на понятие «тромбофилия». Таким образом, носительство той или иной известной тромбогенной мутации или полиморфизма генов (участников гемостатических реакций) нередко рассматривается и диагностируется как тромбофилия. Однако ВОЗ и Международное общество по тромбозу и гемостазу определило наследственную тромбофилию как необычную наклонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенным тромбоцитическим семейным анамнезом, степенью тяжести тромбоза непропорциональной известному причинному фактору и эпизодам рецидивов [33].

Не вносят ясности и современные классификации тромбофилии, которые, по сути, являются в той или иной степени подробным изложением факторов тромбогенного риска – см. выше и табл. 2. Однако мы полагаем, что основаниями для постановки диагноза «тромбофилия» должны быть не только носительство факторов тромбогенного риска, но и установленный факт тромбоза, в индивидуальном, и, возможно, в семейном анамнезе (табл. 4).

Таблица 4
Клинические ситуации в зависимости от наличия факторов риска, лабораторного и клинического фенотипа тромбоза

Группы наблюдения	Врожденные или постоянные факторы тромбогенного риска	Временные факторы тромбогенного риска	Индивидуальный тромбоцитический анамнез*	Семейный тромбоцитический анамнез*	Состояние тромбоцитической готовности	Острый тромбоз, синдром потери плода
1. Здоровые люди (1)	-	+/-	-	чаще -	-	-
2. Здоровые люди (2)	+	+/-	-	чаще -	-	-
3. Тромбофилия (1)	+	+/-	+	чаще +	-	-
4. Тромбофилия (2)	+	++	+	чаще +	+	-
5. Тромбофилия (3)	+	+++	+	чаще +	++	+

Примечание: * - включая тяжелые проявления патологии беременности.

Группы 1-2 «Здоровые люди» отличаются между собой по наличию или отсутствию врожденных или постоянных на протяжении жизни факторов тромбогенного риска; группы 3-5 «Тромбофилия» разделены в соответствии с наличием или отсутствием временных факторов риска и этапа тромботического процесса.

Примечательно, что изложенный выше принцип сосуществования факторов риска и состоявшегося тромбоза заложен в действующих международных критериях диагностики одной из форм приобретенной тромбофилии – антифосфолипидного синдрома (АФС) и используется в клинической практике [11].

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу, диагноз АФС считается достоверным при сочетании хотя бы одного или более клинических проявлений данной патологии с результатами специальных лабораторных признаков (эффекты волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидные антитела в диагностическом титре) (табл. 5).

Таблица 5

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома [23]

Клинические критерии	Лабораторные критерии
<p><u>1. Сосудистый тромбоз.</u> Один или более случаев артериального и/или венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любом органе или ткани. Тромбоз должен быть подтвержден доплеровским исследованием или гистологически. Морфологически должны быть признаки тромбоза без значительного воспаления сосудистой стенки.</p> <p><u>2. Патология беременности.</u> - 3 и более необъяснимых случая прерывания беременности до 10 недель гестации с исключением анатомических, генетических, гормональных причин и хромосомных нарушений; - один или более случаев внутриутробной гибели нормального плода после 10 недель гестации; - один или более случаев преждевременных родов недоношенным плодом до 34 недель гестации, протекающей с выраженной фетоплацентарной недостаточностью или тяжелым гестозом.</p>	<p><u>1. Антикಾರдиолипидные антитела.</u> - наличие изотипов IgG и IgM в высших титрах в двух или более исследованиях с промежутком не менее 6 недель; - выявление стандартизированным ELISA методом антител IgG, IgM к β_2-гликопротеину I.</p> <p><u>2. Волчаночный антикоагулянт.</u> Обнаруживается в двух или более последовательных исследованиях с промежутком не менее 6 недель.</p>

Мы считаем возможным и необходимым, распространить данные критерии диагностики (состоявшийся тромбоз при наличии тех или иных факторов риска) на все тромбофилии в целом, что позволит устранить терминологическую путаницу и очертить условия для использования соответствующей профилактической или лечебной тактики.

Далее, практически важно помнить деление **факторов тромbogenного риска** на врожденные и приобретенные, в том числе модифицируемые и не модифицируемые [10,24].

К сожалению, до настоящего времени нет единого взгляда на значимость тех или иных факторов риска и стандартизированных подходов к оценке величины тромbogenной опасности, поскольку невозможно предопределить в каждом клиническом случае их критичность.

В публикациях различных авторов делаются акценты на особенностях операционного вмешательства и применяемого наркоза либо на детализации преимущественно приобретенных факторов риска (см. табл. 6).

Таблица 6

Краткосрочные и хронические риск-факторы венозного тромбоза по White H., Murin S., 2004 [32]

Краткосрочные провоцирующие факторы	Хронические факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Травмы ног • Хирургические вмешательства • Беременность • Рак, метастазы • Гипсование ног • Иммобилизация >3 дней • Воздушные перелеты >12 час. • Противозачаточные гормональные препараты • Гормональная заместительная терапия • Острые инфекции (сепсис) 	<ul style="list-style-type: none"> • ВТЭ в анамнезе • Сердечная недостаточность • Обструктивная легочная болезнь • Мембранозный нефрит, нефротический синдром • Антифосфолипидный синдром • Тромбофилии, семейный анамнез • Миелопролиферативная болезнь • Пароксизмальная ночная гемоглобинурия • Легочная гипертензия • Гемиплегия, паралегия • Ожирение • Болезнь Крона • Венозная недостаточность

Тем не менее, крайне важно учитывать факторы, предрасполагающие к тромбозу, сопровождающие человека на протяжении *всей его жизни* и способные определить его в постоянную группу высокого тромbogenного риска. К числу **врожденных факторов тромbogenного риска** относятся:

- глубокий дефицит физиологических антикоагулянтов (антитромбина,

Градация приобретенных факторов риска тромбозов [10]

А. Факторы риска, обусловленные возрастом пациента	В. Факторы риска, обусловленные операцией	С. Факторы риска, обусловленные состоянием больного
<ul style="list-style-type: none"> - возраст больного моложе 40 лет; - возраст больного от 40 до 60 лет; - возраст больного старше 60 лет. 	<ul style="list-style-type: none"> - неосложненные вмешательства продолжительностью менее 45 минут (аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия); - планируемая продолжительность операции более 45 минут; - расширенные операции на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства (экстирпация пищевода, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия и др.); ортопедические и травматологические операции на крупных суставах и костях, ампутация бедра, эндоваскулярные вмешательства (баллонная дилатация артерий, имплантация стентов в сосуд, эндоваскулярная тромбэктомия и др.). 	<ul style="list-style-type: none"> - висцеральные злокачественные новообразования, химиотерапия; - тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе, варикозное расширение вен; - паралич нижних конечностей, длительная иммобилизация больного; - гнойная инфекция; - тромбофилия; - сахарный диабет; - ожирение II-III степени; - прием эстрогенов; - послеродовой период менее 6 недель; - иммобилизация больного более 4 дней до операции; - сердечная или легочная недостаточность II и выше стадии.

В данном нормативном документе устанавливается следующая градация риска тромбоземболии у оперируемых больных:

Низкий риск

1. Планируемая продолжительность операции более 45 минут у пациентов моложе 40 лет при отсутствии факторов, обусловленных состоянием больного.

2. Неосложненные оперативные вмешательства продолжительностью менее 45 минут у пациентов от 40 до 60 лет при отсутствии факторов, обусловленных состоянием больного.

Умеренный риск

1. Планируемая продолжительность операции более 45 минут у пациентов от 40 до 60 лет при отсутствии факторов, обусловленных состоянием больного.

2. Неосложненные оперативные вмешательства продолжительностью

менее 45 минут у пациентов от 40 до 60 лет при наличии факторов, обусловленных состоянием больного.

3. Неосложненные оперативные вмешательства продолжительностью менее 45 минут у пациентов старше 60 лет при отсутствии факторов, обусловленных состоянием больного.

Высокий риск

(наличие одного из следующих признаков (или любое их сочетание))

1. Расширенные операции на органах грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства (экстирпация пищевода, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия и др.), ортопедические и травматологические операции на крупных суставах и костях, ампутация бедра, эндоваскулярные вмешательства (баллонная дилатация артерий, имплантация стентов в сосуд, эндоваскулярная тромбэктомия и др.).

2. Планируемая продолжительность операции более 45 минут у пациентов от 40 до 60 лет при наличии факторов, обусловленных состоянием больного.

3. Планируемая продолжительность операции более 45 минут у пациентов старше 60 лет независимо от наличия или отсутствия факторов, обусловленных состоянием больного.

Здесь же устанавливается риск венозного тромбоза и тромбозмболии у пациентов с нехирургической патологией (без разделения на группы риска).

1. Пациенты стационаров старше 75 лет.

2. Пациенты старше 40 лет при наличии следующих состояний:

- острая сердечная недостаточность III-IV функционального класса;
- дыхательная недостаточность (требуемая или не требующая искусственной вентиляции легких);
- хронические заболевания легких в стадии обострения;
- злокачественные новообразования;
- острые инфекционные заболевания, в том числе тяжелые инфекции и сепсис;

- ревматические болезни;

- острый ишемический инсульт;

- острый инфаркт миокарда.

3. Пациенты с ограниченной подвижностью вне зависимости от возраста при наличии следующих состояний:

- острая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA;

- дыхательная недостаточность (требуемая или не требующая искусственной вентиляции легких);

- заболевания легких в стадии обострения;
- злокачественные новообразования;
- острые инфекционные заболевания, в том числе тяжелые инфекции и сепсис;
- ревматические болезни;
- острый ишемический инсульт;
- острый инфаркт миокарда;
- венозные тромбозы и эмболии в анамнезе.

Можно видеть, что этот большой перечень видов патологии, способствующих формированию состояния тромботической готовности и в дальнейшем – тромбоза, может быть редуцирован в каждом конкретном случае своевременным врачебным вмешательством. Тем самым есть потенциальная возможность снизить число приобретенных факторов риска, не допуская превышения индивидуального порога между склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови и самим тромбообразованием (рис. 2, табл. 8).

Таблица 8

Повышение риска тромбоза при наличии приобретенных факторов риска по Kyrle P., Eichinger S., 2005 [27]

Факторы риска	Кратность повышения риска
Хирургические вмешательства	6 раз
Злокачественные заболевания	7 раз
Острые инфекции	10 раз
Антифосфолипидный синдром	9 раз
Инсульт	18 раз
Застойная сердечная недостаточность	4 раза
Гипертония	2 раза
Ожирение	4 раза
Варикозное расширение вен	2,5 раза
Иммобилизация	11 раз
Длительные путешествия	1- 4 раза
Беременность	4 раза
Венозные тромбозы/эмболии в анамнезе	8 раз

При этом принципиально важно своевременно отслеживать состояние тромботической готовности у носителей постоянных факторов риска и больных тромбофилией, поскольку именно тромбинемия, депрессия физиологических антикоагулянтов и фибринолитических реакций, наряду со стазом и повреждением сосудистой стенки предрасполагают к близкому тромбозу (табл. 9).

Тактика диагностического и медикаментозного вмешательства в различных наблюдаемых группах людей

Группы наблюдения	Необходимость лабораторного скрининга	Коррекция факторов риска	Антитромботическая профилактика	Антитромботическая терапия
1. Здоровые люди (1)	-	-	-	-
2. Здоровые люди (2)	+	+/-	-	-
3. Тромбофилия (1)	+	+	-	-
4. Тромбофилия (2)	+	+	+	-
5. Тромбофилия (3)	+	+	-	+

Примечания те же, что и в таблице 4.

Развитие медицины последних лет, сопровождающееся внедрением новых диагностических и лечебных технологий, дало возможность подробно расшифровать генетические причины многих заболеваний человека. Возвращаясь к теме врожденных факторов риска можно отметить, что повышенное внимание привлекается сегодня как к носительству мутаций и аллельных вариантов генов, обуславливающих пожизненную склонность к тромбозу, так и оценке их роли в формировании тромботических событий (венозных тромбоэмболических осложнений, синдрома потери плода и других тяжелых видов акушерской патологии). В настоящее время известен большой перечень таких дефектов (табл. 10), при которых имеется та или иная доказательная база по ассоциации с артериальным или венозным тромбозами, а также невынашиванием беременности. Наиболее явная связь с этими видами патологии установлена при наличии мутаций генов фактора V Лейден (G1691A), фактора II – протромбина (G20210A), аллельного полиморфизма ингибитора активатора плазминогена I типа – PAI-1 (675 4G/5G), фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T), ответственного за метаболизм метионина и патологического накопления в крови гомоцистеина [18,20,22,29 и др.].

Таблица 10

Гены-кандидаты, предрасполагающие к венозному или артериальному тромбозу

№	Мутация или полиморфизм гена	Полиморфизм
1	FII (протромбин)	G20210A (rs1799963)
2	FGB (фибриноген)	G-455A
3	FV (фактор V)	K858R (rs4524)
4	FV (фактор V)	G1691A (Лейденовская) rs6025
5	FVII (фактор VII)	Arg353Gln
6	F XII (фактор XII)	C46T (фактор Хагемана)

Таблица 10
Гены-кандидаты, предрасполагающие к венозному
или артериальному тромбозу

7	Gp1a (тромбоцитарный гликопротеин Ia)	C807T
8	Gp1Ia (тромбоцитарный гликопротеин Ia)	Leu33Pro (rs5918)
9	PLAT	C-7351T (rs2020918)
10	PLI	VNTR
11	PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена I типа)	675 4G/5G
12	VKORC1	+1173C/T
13	GP6 (тромбоцитарный коллагеновый рецептор гликопротеин VI)	rs1613662
14	F13A1 (FXIII субъединица A)	rs3024409
15	CYP4V2	rs13146272
16	SERPINC1 (антитромбин III)	rs2227589
17	HABP2 (фактор FVII активирующая протеаза)	rs6585234
18	FXI (фактор XI)	rs2289252
19	FXI (фактор XI)	rs2036914
20	PLAUR (рецептор урокиназы)	rs344782
21	F2R (протеаза активируемый рецептор-1)	rs253061
22	JAK2	V617F
23	PROC (протеин C)	rs5937
24	non-O ABO blood groups	A1A1, A1A2, BB/BO1/BO2
25	fibrinogen gamma chain	10034C/T (rs2066865)
26	FIX (фактор IX)	rs 6048 (Factor IX Malmö)
27	CBS	T833C/844INS68
28	MTHFD	G1258A
29	MTHFR	A1298C (rs1801131)
30	MTHFR	C677T (rs1801133)
31	MTR	A2756G (D919G) (rs1805087)
32	MTRR	A66G (rs1801394)

Между тем многие клиницисты отрицают значимость генетических отклонений для возникновения тромбоза, что аргументируется не всегда видимой связью между этими явлениями. Действительно, прямая ассоциация может быть сомнительной, о чем свидетельствует ряд публикаций, в т.ч. ретроспективное когортное семейное исследование с привлечением 723-х родственников первой и второй степени для 150 пациентов с венозными тромбозами [28]. Собранные в этом исследовании данные представляют интересную информацию о величине тромботического риска у лиц с врожденными дефектами в системе физиологических антикоагулянтов, проявляемость которого сравнительно невелика. Согласно Heit et al. [25] кумулятивная пожизненная вероятность возникновения тромбоза (пенетрантность) среди носителей наиболее часто встречающейся семейной тромбофилии (фактор V Лейден)

составляет лишь около 10%. Таким образом, у 90% носителей этой аномалии имеется лишь постоянный фактор риска.

Тем не менее, мы считаем, что такая связь объективна и обоснованна, но ее необходимо оценивать в контексте присутствия у человека не какого-либо одного фактора риска, а их комбинаций, в т.ч. сочетания врожденных (постоянных) и временных (преходящих) предикторов риска, обуславливающих мультигенное происхождение тромбофилии (рис. 2). Так, в соответствии с имеющимися в литературе данными, риск ВТО среди носителей мутации фактор V Лейден увеличивается с возрастом; большинство случаев происходит в возрасте старше 50–55 лет [25,26]. У гомозиготных носителей мутации фактор V Лейден наблюдается в 80 раз увеличенный риск тромбоза и этот риск может быть еще выше под воздействием окружающей среды или других генетических факторов риска [21]. Пенетрантность фенотипа тромбоза увеличивается среди пациентов с многочисленными генетическими дефектами (например, сопутствующий дефицит антитромбина, протеинов С или S) [31]. Этот же показатель зависит от клинического воздействия приобретенных факторов риска таких, как применение оральных контрацептивов (ОК), беременности или оперативного вмешательства. В частности, относительный риск ВТО среди гетерозиготных носителей мутации фактор V Лейден, принимающих эстроген-содержащие ОК, увеличивается в 30 раз [30,34].

Приведенные выше положения были обоснованы также клинико-генетическими исследованиями, проведенными сотрудниками Алтайского филиала ГНЦ РАМН и лаборатории гематологии ЦНИЛ Алтайского медицинского университета в период с 2007 по 2010 годы у больных с ранними (до 45 лет) ишемическими инсультами (165 наблюдений), при синдроме потери плода (477 женщин) и в сплошной выборке у подростков (962 ребенка в возрасте 12–15 лет), проживающих в г. Барнауле Алтайского края [6–8].

Таким образом, тромбофилию, на наш взгляд, следует рассматривать как полиэтиологическое состояние, которое фенотипически проявилось тромбозом или синдромом потери плода (в настоящее время или в прошлом, по данным индивидуального и семейного анамнеза). При этом особую роль приобретают врожденные факторы риска, учет которых позволяет сформировать соответствующую группу высокого тромбогенного риска.

Методология, возникшая в процессе эволюции учения о гематогенной тромбофилии, базирующаяся на концепции развития дисбаланса между проявлениями тромбогенности, возникшими вследствие действия

суммы факторов риска (генетических, приобретенных), и процессами компенсации в системе гемостаза как причины тромботических осложнений создает предпосылки для формирования алгоритма профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболического синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З. С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. // Пробл. гематол. и переливания крови, 1996. - № 3. - С. 5-15.
2. Баркаган З. С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. // Консилиум, 2000. - № 6. - С. 61-65.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. - 327 С.
4. Макария А.Д., Бицадзе В.О. / Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. / М.: Триада-Х, 2003. - 904 С.
5. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. - С.-П., Изд-во "Форма Т", 2006. - 208 С.
6. Момот А.П., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Селиванов Е.В., Николаева М.Г., Гурьева В.А. Невынашивание беременности и генетически обусловленные тромбофилии. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». 2009.- № 6.- С. 379-384.
7. Момот А.П., Цывкина Л.П., Елыкомов В.А. и др. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии (диагностика, лечение, профилактика). Методическое пособие для врачей: неврологов, сосудистых хирургов, акушеров-гинекологов, травматологов, терапевтов, врачей КЛД, слушателей ФУВ, студентов медицинских вузов. Изд-во ГУ «Краевой справочно-информационный фармацевтический центр», Барнаул, 2009 г.-58 С.
8. Момот А.П., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В. Совершенствование технологий диагностики и лечения патологии гемостаза (по итогам работы Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН). - Барнаул: ОАО «Алтайский Дом печати», 2009. - 138 С.
9. Ожегов С.И., Шедова Н.Ю. Толковый словарь русского языка: 80 000 слов и фразеологических выражений - 4-е изд., дополненное. - М.: Азбуковник, 1999. - 944 С.
10. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Профилактика

- тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» - М.: Изда-тельство «Ньюдиамед», 2004. - 64 С.
11. Папаян Л.П., Кобиланская В.А., Шитикова А.С. Общие принципы диагностики антифосфолипидного синдрома. // Ученые записки СПб ГМУ им. Акад. И.П.Павлова, 2004 - Т. XI. - № 3. - Приложение - С. 59-62.
12. Ройтман Е.В. Гемореология при операциях на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 2003. - 53 С.
13. Ройтман Е.В., Дементьева И.И., Морозов Ю.А. Вариант классификации гемореологических тромбофилий. / В сб. материалов III Российской конгресса по патофизиологии с международным участием «Дизрегуляционная патология органов и систем», М., 9-12 ноября 2004. - С. 73.
14. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., М.: Ньюдиамед; 2005.- 416 С.
15. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. // Флебология, 2010.- № 1.- том 4.- выпуск 2.- С.2-37.
16. Суслина З.А., Фoniaкин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. // Клиническая фармакология и терапия, 2003. - Т.12 - № 5. - С. 47-51.
17. Флебология: Руководство для врачей / Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др.: Под ред. В.С.Савельева. - М.: Медицина, 2001. - 664 С.
18. Brenner, B. Thrombophilia and fetal loss // Seminars in Thromb Haemost. - 2003. - Vol. 29. - P. 165-170.
19. Consultative Hemostasis and Thrombosis / [edited by] C.S.Kithens, B.M.Alving, C.M.Kessler. - 2nd ed., 2007. - J. Heit /Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. - P. 213-244.
20. Dudding, T., Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta analysis. // Thromb. Haemost.-2004.- V.91.- P.290-295.
21. Ehrenforth S, Nemes L, Mannhalter C, et al: Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V:G1691A. J Thromb Haemost 2:430-436, 2004.
22. Geerts W., Pineo G., Heit J. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. // Chest, 2004. V. 126. - P. 338 - 400.

23. Harris E., Pierangeli S. Primary, secondary and catastrophic antiphospholipid syndrome: what's in a name. // *Semin. Thromb. Hemost.*, 2008. - V. 34. - P. 219-226.
24. Heit J., Silverstein M., Mohr D., et al. // Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000. - V. 160. - P. 809-815.
25. Heit J., Sobell J., Li H., Sommer S. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: A community-based cohort study. // *J. Thromb. Haemost.*, 2005. - V. 3. - P. 305-311.
26. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., Nordestgaard B. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. // *Ann. Intern. Med.*, 2004. - V. 140. - P.330-337.
27. Kyrle P., Eichinger S.. Deep vein thrombosis. // *Lancet*, 2005. - V. 365. - P. 1163-1174.
28. Martinelli I., Manucci P.M., De Stefano V. et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families.//*Blood*, 1998. - V. 92. - P. 2353-2358.
29. Stefano, V., Martinelli I, Mannucci P. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. // *Br. J. Haematol.* - 2001. - Vol. 113. - № 3.-P. 630-635.
30. Vandenbroucke J., Koster T., Briet E., et al: Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. // *Lancet*, 1994. - V. 344. - P. 1453-1457.
31. Vossen C., Preston F., Conard J., et al. Hereditary thrombophilia and fetal loss: A prospective follow-up study. // *J. Thromb. Haemost.*, 2004. - V. 2. - P. 529-596.
32. White H., Murin S. Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? No. // *Thromb. Haemost.*, 2004. - V. 2. - № 12. - P. 2262-2263.
33. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO/International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. Geneva, World Health Organization, 1995.
34. Wu O., Robertson L., Langhorne P., et al: Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: A systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening. // *Thromb. Haemost.*, 2005. - V. 94. - P. 17-25.

Факторы риска тромбозов (постоянные и временные)

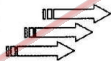


Тромбофилия – патологическое состояние, обусловленное комбинацией факторов риска тромбоза



Состояние тромботической готовности

Синонимы:
- гиперкоагуляционный синдром
- повышенная свертываемость крови



Сосудистая катастрофа
(артериальный или венозный тромбоз, тромбозамблия)

Генетические, обусловленные операциями, соматической патологией, беременностью и др.

Состояние, характеризующееся склонностью к раннему формированию и рецидивированию тромбозов (с тромбозом в индивидуальном или семейном анамнезе)

Субклинические проявления: увеличение маркеров тромбоинемии (Р-ФМК и D-димера); гиперкоагуляция тромбоцитов; повышение вязкости крови; снижение тромболизисной активности сосудистой стенки, эндотелиопатия

Рис. 1. Дефиниция факторов и состояний, приводящих к тромбозу

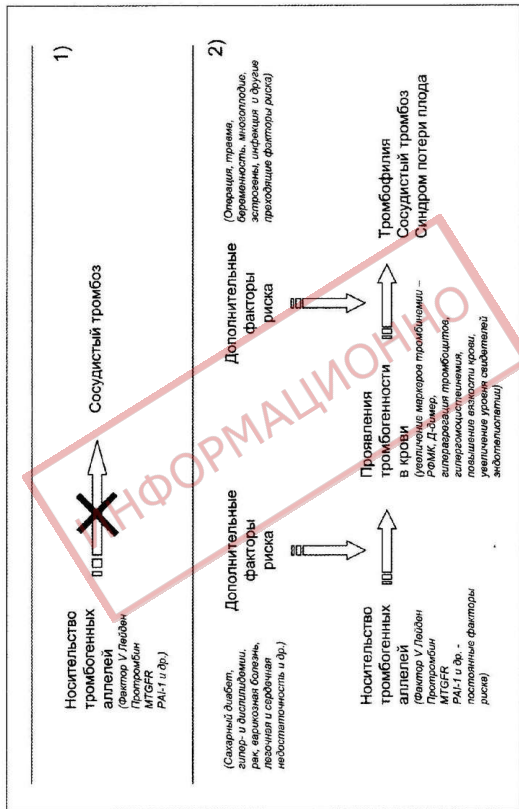


Рис. 2. Методология оценки факторов риска тромбозов и патогенеза тромбофилии

витамином К-зависимых протеинов С, S или Z, а также ингибитора внешнего пути свертывания - TFPI);

- мутации и полиморфизмы генов – участников гемостатических реакций (мутация фактор V Лейден, протромбина и др. – см. табл. 8);

- стойкое увеличение концентрации и/или активности факторов свертывания крови: I (фибриногена), II, VIII, IX или XI;

- депрессия фибринолиза в связи со снижением уровня плазминогена, дисплазминогемией, дефицитом тканевого активатора плазминогена (ТРА), избыточным уровнем ингибитора активатора плазминогена I типа (РАI I) или избытком активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI);

- гипергомоцистеинемия в крови в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина;

- ряд гематологических заболеваний, сопровождающихся патологией эритроцитов и тромбоцитов (врожденные полиглобулии, серповидно-клеточная анемия, талассемия, синдром «липких» тромбоцитов);

- сосудистые аномалии (мальформации, артериовенозные шунты, врожденные пороки сердца, повышенная извитость артерий и др.).

Очевидно, что управляемость (модифицируемость) этих факторов риска различна и должна рассматриваться с точки зрения, как этиологии, так и патогенеза тромбообразования в отдельности. Если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении врожденных дефектов – фактора риска, то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, назначение фолатно-витаминового комплекса при гипергомоцистеинемии и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать врожденную предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его манифестации.

Более управляемы с точки зрения предотвращения тромботических осложнений *приобретенные факторы риска*, носящие преходящий или кратковременный характер и охватывающие большую группу заболеваний и патологических состояний. В соответствии с Протоколом ведения больных (Профилактика тромбозов легочной артерии. М., 2008 (Приказ МЗ РФ и СР № 4196 от 31.12.2008)) выделяют факторы риска, связанные с возрастом пациента (А), обусловленные операцией (В) и состоянием больного (С) (табл. 7).