



С. М. Генік

Івано-Франківський національний медичний університет

ТРОМБОФІЛІЯ ЯК ПРИЧИНА ТРОМБОЗУ АТИПОВИХ ХІРУРГІЧНИХ ЛОКАЛІЗАЦІЙ

Тромбофілія — це зміна балансу згортальної системи крові, яка виявляється підвищеною схильністю до тромбоутворення. Формування тромбів відбувається внаслідок складної взаємодії між ендотелієм судин, тромбоцитами, факторами згортання крові, природними антикоагулянтами і фібринолітичною системою крові. Небезпека полягає в тому, що тромби зазвичай виникають раптово. Тромбофілія різної локалізації у хірургічних хворих є патологією, яка часто залишається нерозпізнаною і загрожує життю. Тромбози судин атипової локалізації (мезентеріальних судин, печінкових вен, ворітної, селезінкової вени і вен верхньої кінцівки) виникають у пацієнтів зі спадковими або набутими дефектами гемостазу. Найчастіше тромбози атипової локалізації виявляють в осіб зі спадковими дефектами гемостазу (генетичною тромбофілією). При виявленні тромбозу рідкісної локалізації необхідно провести скринінг на спадкові або набуті форми тромбофілії. Це дає змогу виділити пацієнтів, яким показана тривала антикоагулянтна терапія і обов'язково антикоагулянтна профілактика в ситуаціях, пов'язаних з ризиком тромбоемболічних ускладнень. Установлено, що гомозиготні мутації або поєднання двох гетерозиготних поліморфізмів і більше призводять до розвитку тромбозів у молодому віці та асоційовані зі схильністю до рецидивів. Виявлення тромбофілії не є абсолютним показанням до проведення профілактики тромбозів. Однак поєднання тромбофілії з чинниками ризику венозних тромбоемболій значно підвищує частоту венозних тромбозів і потребує вжиття заходів для їх профілактики. Наявність тромбофілії є причиною частішого виникнення тромбозів артерій у молодому віці, а також при новоутвореннях і миготливій аритмії.



Ключові слова: тромбофілія, тромбози, атипові локалізації, антикоагулянтна терапія.

Тромбофілія — це порушення гемостазу і гемореології, яке характеризується підвищеною схильністю до розвитку тромбозів або внутрішньосудинного зсідання крові, спричиненою набутими та спадковими порушеннями у різних ланках гемостазу і гемореології [5]. Розрізняють первинні (спадкові) і вторинні (набуті) тромбофілії. У 2000 р. Р. Мапуссі визначив спадкову тромбофілію як генетично детерміновану тенденцію до венозного тромбоутворення, яка зазвичай реалізується в молодому віці, при цьому тромботичні ускладнення виникають без явної причини і мають схильність до рецидивування [20].

Причини спадкових тромбофілій (за Khan, 2006) [24]

Установлені генетичні чинники

- Наявність фактору V Лейдена
- Наявність протромбіну G20210 A
- Дефіцит протейну C
- Дефіцит протейну S
- Дефіцит антитромбіну

Рідкісні генетичні чинники

- Дисфібриногенемія
- Гіпергомоцистеїнемія

Невизначені чинники

- Збільшення фактора VIII
- Збільшення фактора IX
- Збільшення фактора XI
- Дефіцит плазміногену
- Дефіцит тканинного активатора плазміногену
- Збільшення ліпопротеїну a
- Збільшення фактора VII
- Зменшення фактора XII
- Тромбоцитарний глікопротеїн
- Дефіцит кофактора гепарину II
- Дефіцит тромбомодуліну
- Високий рівень інгібітора активатора плазміногену
- Збагачені гістидином глікопротеїни

Вторинні (набуті) тромбофілічні стани виникають при різних захворюваннях і прийомі деяких лікарських засобів (таблиця).

Т а б л и ц я
Причини набутих тромбофілій (за А. Окорковим, 2002)

Основні етіологічні групи набутих тромбофілій	Захворювання і стани, що спричиняють розвиток тромбофілій
I. Захворювання судин	1. Атеросклероз артерій 2. Діабетичні ангіопатії 3. Васкуліти 4. Судинні протези, стенти
II. Порушення реології крові III. Патологія тромбоцитів	1. Стаз крові (тривала іммобілізація, застійна недостатність кровообігу) 2. Підвищена в'язкість крові (справжня поліцитемія, хвороба Вальденстрема, гострий лейкоз, серпоподібно-клітинна анемія)
IV. Патологічні зміни з боку гемостатичних протеїнів	1. Цукровий діабет 2. Гіперліпідемія 3. Мієлопроліферативні захворювання 4. Пароксизмальна нічна гемоглобінурія 5. Гепарин-індукована тромбоцитопенія
V. Антифосфоліпідний синдром VI. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання VII. Запальні захворювання товстої кишки	1. Операційна травма, післяопераційний стан 2. Злоякісні новоутворення 3. Вагітність 4. Прийом оральних контрацептивів та естрогенів 5. Нефротичний синдром

Тромбофілія не є хворобою у загальноприйнятому значенні, практично немає клінічних виявів, що ускладнює її діагностику до розвитку першого епізоду тромбоутворення. Проте тромбози значною мірою впливають на загальну захворюваність та смертність у всіх вікових групах. Відомо, що в третині випадків причина тромбозів залишається не встановленою [2, 6], тому зацікавленість у вивченні проблеми тромбофілій постійно зростає.

Підвищений ризик тромбоутворення може бути пов'язаний як зі спадковими, так і з набутими порушеннями механізмів зсідання крові, найчастіше мають місце обидві причини. Предиктори тромбозів можуть бути встановлені більш ніж у 80 % пацієнтів, при цьому половина з них має більше ніж один чинник. У пацієнтів з первинною тромбофілією високий ризик тромбоутворення часто зумовлений поєднанням кількох генних поліморфізмів системи гемостазу. Встановлено, що гомозиготні мутації або поєднання двох і більше гетерозиготних поліморфізмів (мультигенна тромбофілія) зазвичай призводять до розвитку тромбозів у молодому віці (до 45 років) і асоційовані зі схильністю до рецидивів [3, 35].

Тромбофілія є причиною тромбозів рідкісної локалізації більше ніж у 75 % випадків, що свідчить про необхідність обов'язкового обстеження пацієнтів з тромбозами атипової локалізації на предмет спадкових чи набутих тромбофілічних станів. У 25 % пацієнтів з тромбофілією протягом життя виникає щонайменше один випадок тромбозу незвичної локалізації [19, 23].

У пацієнтів з тромбозами незвичної локалізації і тромбофілією позитивно підвищений ризик розвитку тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також тромботичного ураження інших органів [6, 8].

Важливою причиною тромбозів атипової локалізації є злоякісні пухлини, при чому тромбоз може бути їх першим і єдиним виявом. Таким чином, хворим з тромбозами атипової локалізації показано обстеження на предмет виявлення мутації Янус-кінази 2 (JAK 2), асоційованої з мієлопроліферативними захворюваннями [1, 21, 23].

Дуже важливими чинниками ризику тромбозів незвичної локалізації є вагітність, роди, післяродовий період, прийом оральних контрацептивів і синдром гіперстимуляції яєчників.

Тромбози атипової локалізації є важливою причиною захворюваності, а у разі несвоєчасного встановлення діагнозу та пізнього початку лікування — високої летальності [22].

МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИЙ ТРОМБОЗ

Тромбоз мезентеріальних вен розвивається рідше, ніж тромбоз у системі мезентеріальних артерій, і значно відрізняється від нього за виявами. Частка тромбозу мезентеріальних вен у загальній популяції становить 0,06 % від усіх випадків госпіталізації в хірургічний стаціонар і посідає третє місце після ТЕЛА і тромбозу вен нижніх кінцівок [28]. Артеріальний тромбоз виникає в осіб зрілого віку, котрі часто страждають на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет. Виявляється симптомами

гострого живота, розвитком ішемії та некрозу органів черевної порожнини, які кровопостачаються системою верхньої і нижньої брижових артерій. Точна діагностика тромбозу мезентеріальних вен стала можливою після впровадження комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) з контрастуванням. При цьому в 65–70 % випадків одночасно виявляють тромбоз позапечінкового відділу ворітної вени [17].

Незважаючи на рідкісність у загальній популяції, ризик тромбозу мезентеріальних вен зростає більш ніж у 100 разів при дефіциті природних антикоагулянтів. За даними V. De Stefano і співавт. [17], тромбоз мезентеріальних вен розвивається у 10 % пацієнтів з дефіцитом антитромбіну III, 6 % осіб з дефіцитом протейну C і 4 % пацієнтів з дефіцитом протейну S. У 80 % пацієнтів з тромбозом мезентеріальних вен і тромбофілією розвивається ТЕЛА.

За даними N. Agaoglu, протромботичний статус вдається підтвердити у 80 % пацієнтів з тромбозом мезентеріальних вен, при цьому мутацію FV Leiden виявляють у 18–25 % випадків, мутацію протромбіну G20210A — у 25–45 %, комбіновані дефекти системи гемостазу — більше ніж у третині [10]. В описаній серії випадків тромбофілію зафіксували в 67 % пацієнтів з тромбозом мезентеріальних вен, при цьому провокувальним чинником було оперативне втручання (у 25 % пацієнтів), онкологічні захворювання (в 24 %), прийом оральних контрацептивів (у 6 %) [17]. Синергічний ефект попереднього стану гіперкоагуляції, спричиненої тромбофілією, і зовнішніх провокувальних чинників є типовою умовою для розвитку тромбозу. Так, описано випадки розвитку тромбозу мезентеріальних вен у пацієнтів після колоноскопії та в осіб з антифосфоліпідним синдромом (АФС) після поліпектомії, яким перед проведенням процедури відмінили постійну антикоагулянтну терапію.

Що стосується діагностики і динамічного спостереження у пацієнтів з тромбозом мезентеріальних вен, то візуалізувальні методики змінили хірургічний метод. Після встановлення діагнозу слід негайно розпочинати масивну антикоагулянтну терапію, навіть у пацієнтів з активною шлунково-кишковою кровотечею за умови стабільної гемодинаміки [1]. Ефективним є використання системної тромболітичної терапії. Правильно підібрана антикоагулянтна терапія дає змогу значно знизити летальність у пацієнтів з тромбозом мезентеріальних вен, яка становить 95 % при природному перебігу захворювання і 65 % — за даними опису серій випадків, одержаними із хірургічних стаціонарів до впровадження антикоагулянтної терапії, 35 % — у разі інтраоперативного встановлення діагнозу з наступним призначенням антикоагулянтної терапії, 10 % — при рано встановленому за допомогою візуалізувальних методик діагнозу у пацієнтів, яким призначали адекватну антикоагулянтну терапію і в яких не виникала

потреба у проведенні хірургічного втручання [13]. При проведенні антикоагулянтної терапії, яку нині розглядають як золотий стандарт терапії мезентеріального тромбозу, частота реканалізацій становить 80 % [26].

Тромбоз мезентеріальних вен асоціюється з високою частотою рецидивів, які розвиваються протягом 30 днів після первинного виникнення симптомів і зазвичай уражують зону анастомозу після хірургічного втручання [26]. За даними когортного дослідження, ризик рецидиву тромбозу магістральних вен у разі проведення вторинної профілактики пероральними антикоагулянтами є низьким, однак він різко зростає після її відміни (середній період спостереження — 12 міс) [16]. З огляду на те, що високий ризик рецидиву при тромбозі мезентеріальних вен, який розвивається у пацієнтів з тромбофілічними станами (у 80 % осіб генетична або набута тромбофілія), асоціюється з виникненням тромбозів іншої локалізації, більшість клініцистів віддають перевагу призначенню пожиттєвої антикоагулянтної терапії [15, 33].

ТРОМБОЗ ПЕЧІНКОВИХ ВЕН (СИНДРОМ БАДДА—КІАРІ)

Синдром Бадда—Кіарі визначають як обструкцію венозного печінкового кровотоку, спричинену тромбозом печінкових вен або компресією новоутвореннями.

Ключовою ланкою тромбозу є стан гіперкоагуляції, зумовленої тромбофілією. За даними I. Martinelli та співавт. [29], тромбофілію виявлено у 84 % пацієнтів із синдромом Бадда—Кіарі. Ще до відкриття мутації FV Leiden і протромбіну G20210A встановлено, що в 30 % випадків синдром Бадда—Кіарі розвивається на тлі онкологічних захворювань. Тромбоз печінкових вен може бути першим виявом мієлопроліферативного захворювання, яке може маніфестувати через кілька років. Показано, що мутацію JAK 2, яку вважають чутливим і специфічним маркером мієлопроліферативних захворювань, виявляють у 40 % пацієнтів із синдромом Бадда—Кіарі [17].

Важливою причиною синдрому Бадда—Кіарі є АФС, який виявляють у 15–30 % пацієнтів з тромбозом печінкових вен, і спадкові тромбофілії, котрі діагностують у 30 % випадків [39]. Набуті або спадкові тромбофілічні стани виявляють у 75 % пацієнтів із синдромом Бадда—Кіарі [30]. Ризик появи синдрому Бадда—Кіарі також може зростати за наявності стану гіперкоагуляції, спричиненої вагітністю [7, 39].

Синдром Бадда—Кіарі може виникати у пацієнтів з дефіцитом антикоагулянтів як спадкового характеру (дефіцит протейну C та S, антитромбіну III, резистентність до активованого протейну C при мутації FV Leiden), так і набутого (виражена протейнурія при нефротичному синдромі, яка призводить до втрати антитромбіну III, резистент-

ність до активованого протейну С за наявності АФС). За даними D. C. Villa [36], у пацієнтів із синдромом Бадда — Кіарі мутацію FV Leiden виявляли у 25—30 % випадків, дефіцит протейну С — у 20 % спостережень, комбіновані тромбофілічні дефекти — у 25 % пацієнтів. У цій категорії хворих 55 % пацієнтів жіночої статі використовували оральні контрацептиви [36].

Таким чином, тромбоз печінкових вен часто асоційований зі спадковим і набутим станами гіперкоагуляції (генетичною тромбофілією, АФС, есенціальним тромбоцитозом, пароксизмальною нічною гемоглобінурією) [1, 9].

Найхарактернішою клінічною картиною тромбозу печінкових вен є триада симптомів: гострий біль у животі (82 %), раптове різке збільшення розміру печінки (86 %), асцит (100 %), можливе підвищення рівня печінкових ферментів [1]. Точний діагноз у 75 % випадків можна встановити за допомогою ультразвукового дослідження, а найточнішим методом діагностики є МРТ.

Початковою метою лікування є відновлення кровоплину по печінкових венах. У гострий період проводять антикоагулянтну терапію з використанням нефракційного або низькомолекулярного гепарину, в подальшому рекомендують тривалий прийом «Ксарелто» для профілактики локальних рецидивів і системних тромбозів іншої локалізації. Є багато прихильників місцевої системної агресивної тромболітичної терапії [23]. При проведенні антикоагулянтної терапії частота реканалізацій становить 45 % [11].

У гострий період можливе проведення трансюгулярного внутрішньопечінкового портокавального шунтування за допомогою стентів [32]. В умовах обмеженого стенозу застосовують також балонну ангіопластику і встановлення стентів у печінкові вени і нижню порожнисту вену.

Нині сумарна загальна 10-річна виживаність становить 75 % [39]. Прогноз значно поліпшується при ранньому початку антикоагулянтної терапії.

ТРОМБОЗ ВОРІТНОЇ ВЕНИ

Тромбоз ворітної вени класифікують на тромбоз внутрішньопечінкового і позапечінкового відділу ворітної вени. Тромбоз ворітної вени є одною із провідних причин формування портальної гіпертензії і кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу. Варикозне розширення вен стравоходу може виявлятися вже через 1 міс після тромбозу. Внаслідок обструкції ворітної вени від двох третин до 75 % печінкової маси позбавляється кровопостачання. Симптомами гострого тромбозу ворітної вени може бути застій кровообігу в кишечнику, що виявляється болем у животі, діареєю, кишечною кровотечею. Проте в половини хворих тромбоз ворітної вени має безсимптомний перебіг.

Проведені останнім часом дослідження показали, що в 60—70 % випадків тромбозу ворітної

вени виявляють тромбофілічні стани. Тому обов'язково проводять обстеження на предмет виявлення тромбофілії у пацієнтів з тромбозом ворітної вени, особливо у хворих, в яких відсутні хвороби печінки, запальні процеси або злоякісні пухлини. Результати досліджень свідчать про те, що тромбофілія є важливим провокувальним чинником не лише так званих ідіопатичних тромбозів ворітної вени, а й тромбозів ворітної вени у пацієнтів з цирозом печінки. Частота виявлення мутацій FV Leiden і протромбіну G20210A становила 13 і 35 % відповідно у пацієнтів з цирозом печінки і тромбозом ворітної вени та 8,0 і 2,5 % — у пацієнтів з цирозом печінки, але без тромбозу [11]. За даними інших авторів, тромбофілію виявили у 62 % дітей з тромбозом ворітної вени. Найчастіше траплялися мутація FV Leiden (30 %), дефіцит протейну С (28 %) і мутація протромбіну G20210A (19 %). Зниження рівня природних антикоагулянтів (антитромбіну III, протейнів С та S) може бути вторинним феноменом, пов'язаним з порушенням нормального функціонування печінки в таких хворих, особливо при виявленні одночасного зниження рівня зазначених чинників [12,18].

Для діагностики патології важливе значення має доплерографічне дослідження, КТ з контрастуванням. МРТ також характеризується високою точністю для заперечення діагнозу тромбозу ворітної вени.

Після розширення знань про роль тромбофілії в патогенезі тромбозу ворітної вени антикоагулянтну терапію почали частіше застосовувати, особливо якщо вдається діагностувати тромбоз ворітної вени в гострій фазі та у хворих з ідіопатичним тромбозом ворітної вени з нормальною функцією печінки. У таких пацієнтів призначення антикоагулянтної терапії дає змогу не лише сприяти реканалізації сформованого тромба, а й запобігти подальшому поширенню тромбу на селезінкову вену та мезентеріальні вени. Так, розрішення тромбозу ворітної вени спостерігали у 5 із 9 хворих при застосуванні гепаринотерапії з переходом на пероральні антикоагулянти. Проте частота реканалізацій висока лише в умовах гострого тромбозу. Так, частота реканалізацій становила 69 % при призначенні антикоагулянтної терапії протягом першого тижня після розвитку тромбозу і лише 25 %, якщо терапію розпочинали на другий тиждень після виникнення тромбозу. Дані, одержані при аналізі інших випадків, свідчать про ефективну тромболітичну терапію в таких хворих [1, 31, 38].

Суперечливим є призначення антикоагулянтної терапії пацієнтам з хронічним тромбозом ворітної вени. За даними ретроспективного дослідження, антикоагулянтну терапію проводили у 69 % пацієнтів, при цьому різницю за загальною виживаністю порівняно з пацієнтами, котрі не одержували антикоагулянтної терапії, не виявлено [31].

Деякі спеціалісти відзначають ефективність антикоагулянтної терапії у пацієнтів з варикозним розширенням вен стравоходу на тлі хронічної портальної гіпертензії, зумовленої тромбозом ворітної вени, як єдину причину, в якій виявляється лише перманентний стан гіперкоагуляції. В таких пацієнтів описано випадки реканалізації ворітної вени і зменшення вираженості портальної гіпертензії на тлі тривалої антикоагулянтної терапії [19]. Дані щодо тактики ведення хворих з цирозом печінки, в яких діагностовано тромбоз ворітної вени є випадковою знахідкою, обмежені. Результати дослідження з участю 39 пацієнтів з цирозом печінки і тромбозом ворітної вени свідчать, що з 12 пацієнтів з частковою реканалізацією, котрим призначали тривалу терапію низькомолекулярними гепаринами, у 7 % відбулася повна реканалізація. Не було випадків кровотечі. В пацієнтів з цирозом печінки і порушенням її функції, що завжди супроводжується дефіцитом чинників зсідання крові, варикозним розширенням вен стравоходу і хронічним тромбозом у системі ворітної вени, призначення антикоагулянтної терапії є ризикованим і суперечливим [34].

ТРОМБОЗ СЕЛЕЗІНКОВОЇ ВЕНИ

Найчастіше показанням до використання візуальних методик є больовий синдром і виявлення спленомегалії. Найчастіше тромбоз селезінкової вени діагностують у пацієнтів з хронічним абдомінальним больовим синдромом, спленомегалією, тромбоцитопенією, а також випадково виявляють у пацієнтів з панкреатитом або пухлинами підшлункової залози.

Найчастішим виявом хронічного тромбозу селезінкової вени є кровотеча з варикозно розширених вен шлунка і стравоходу. Варикозне розширення вен гастроезофагальної зони спостерігають у 17–55 % таких пацієнтів [37]. Тромбоз селезін-

кової вени описано при всіх варіантах як спадкової, так і набутої гіперкоагуляції. У разі виявлення цієї патології у пацієнтів з нормальною функцією печінки та ізольованою спленомегалією слід запідозрити тромбоз селезінкової вени. Діагноз найчастіше встановлюють за допомогою КТ і МРТ, а також доплерографії.

У разі виявлення тромбозу селезінкової вени слід призначити антикоагулянтну терапію, спрямовану як на купірування тромбозу, так і на запобігання поширенню тромбозу на мезентеріальні та ворітну вену. В подальшому показано призначення тривалої пероральної антикоагулянтної терапії. Таким пацієнтам також рекомендовано визначення мутації JAK 2, яка асоційована з мієлопроліферативними захворюваннями.

ТРОМБОЗ ВЕН ВЕРХНІХ КІНЦІВОК

Частота тромбозів вен верхніх кінцівок становить 0,04–1,00 на 10 тис. населення і продовжує зростати, що, з одного боку, спричинено поліпшенням методів діагностики, а з другого — ширшим застосуванням внутрішньовенних катетерів і пристроїв.

Важливим патогенетичним механізмом тромбозів вен верхніх кінцівок, крім інтенсивного фізичного навантаження та анатомічної аномалії ходу вен, є набуті та спадкові тромбофілії. За даними В. Linneman і співавт. [27], один тромбофілічний стан виявляли у 35 % пацієнтів з тромбозом глибоких вен верхніх кінцівок і у 55 % осіб з тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок.

За іншими даними, тромбофілію діагностували у 61 % пацієнтів з тромбозом глибоких вен верхніх кінцівок, зокрема з мутацією FV Leiden (12,9 %) і протромбіну G20210A (20 %) та гіпергомоцистемією (16 %) [29].

Основним методом лікування цього стану є антикоагулянтна терапія [4].

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Акиншина С. В., Макацария А. Д. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия // Акушерство. Гинекология. Репродуктология. — 2014. — Т. 8, № 2. — С. 97–112.
- Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Павлова Л. Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2011. — Т. 11, № 3. — С. 4–8.
- Лукьянчикова Л. В., Бельская Г. Н., Хайрутдинова и др. Мультигенная тромбофилия как фактор риска повторного инсульта // Неврол. журн. — 2014. — № 4. — С. 44–50.
- Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. — М.: Медлит, 2002. — Т. 5. — 512 с.
- Пизова Н. В. Наследственные тромбофилии и инсульт // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2013. — Т. 113, № 8. — С. 76–80.
- Прибылов С. А., Прибылова Н. Н., Алфимова О. С. и др. Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных артерий // Пульмонология. — 2017. — Т. 27, № 3. — С. 423–426.
- Стрижаков А. Н., Пицхелаури Е. Г., Богачева Н. А. Особенности течения беременности в первом триместре после ВРТ у женщин с генетической тромбофилией и хронической формой ДВС-синдрома // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — Т. 12, № 5. — С. 5–10.
- Фазлиахметова А. Г., Богданов З. И. Тромбофилия и инсульт // Практическая медицина. — 2016. — Т. 96, № 4. — С. 133–137.
- Хизроева Д. Х., Вициадже В. О., Макацария Н. А. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 64–74.
- Agaoğlu N., Mustata N. A., Turkeyilmaz S. Prothrombotic disorders in patients with mesenteric vein thrombosis // J. Invest. Surg. — 2003. — Vol. 16, N 5. — P. 299–304.
- Amirano L., Guardascione M. A., Scaglione M. et al. Prognostic factors in noncarrhotic patients with splanchnic vein thromboses // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, N 11. — P. 2464–2470.

12. Azizi Z. A., Zamani A., Omrani L. R. et al. Effects of hyperhomocysteinemia during the gestational period on ossification in rat embryo // *Bone*. — 2010. — Vol. 46. — P. 1344–1348.
13. Bergqvist D., Svensson P. J. Treatment of mesenteric vein thrombosis // *Semin. Vasc. Surg.* — 2010. — Vol. 23, N 1. — P. 65–68.
14. Chu A., Aung T. T., Arumugam M. S. et al. A Giant right heart thrombus — in — transit: the challenge of anticoagulation in factor V Leiden thrombophilia // *Case Rep. Hematol.* — 2018. — Vol. 20 (18). — P. 909–931.
15. De Fazio M. V., Economides J. M., Anghel E. L. et al. Lower extremity free tissue transfer in the setting of thrombophilia: analysis of perioperative anticoagulation protocols and predictors of flap failure // *J. Reconstr. Microsurg.* — 2018. — Vol. 10. — P. 1055–1067.
16. Dentali F., Ageno W., Witt D., Malato A. et al. WARPEd consortium. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists a multi-centre, retrospective cohort study // *Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 102 (3). — P. 501–504.
17. De Stefano V., Fiorini A., Rossi E. et al. Incidence of the JAK2 V617 F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, N 4. — P. 708–714.
18. Favaloro E. J. Danger of false negative (exclusion) or false positive (diagnosis) for congenital thrombophilia in the age of anticoagulants // *Clin. — Chem. Lab. Med.* — 2018. — Vol. 10. — P. 1018–1027.
19. Glueck C. J., Goldenberg N., Wang P. Testosterone therapy, thrombophilia, venous thromboembolism, and thrombotic events // *J. Clin. Med.* — 2018. — Vol. 8 (1). — P. 1110–1121.
20. Green D. Thrombophilia and stroke // *Top Stroke Rehabil.* — 2003. — Vol. 3. — P. 21–33.
21. Joffe H. V., Goldhaber S. Z. Upper — extremity deep vein thrombosis // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106 (14). — P. 1874–1880.
22. Kitchens G. S., Alving B. M., Kessler C. M. Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsevier Science, 2002. — P. 617.
23. Kitchens G. S., Kessler C. M., Konkle B. A. Consultative hemostasis and thrombosis. — 3rd addition. — Elsevier, 2013. — 137 p.
24. Khan S., Dickerman J. D. Hereditary thrombophilia // *Thrombosis Journal*. — 2006. — N 4. — P. 15–19.
25. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364 (9). — P. 861–869.
26. Kumar S., Sarr M. G., Kamath P. S. Mesenteric venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345 (23). — P. 1683–1688.
27. Linneman B., Meister F., Schwonberg J. et al. MAISTHRO registry. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry // *Thromb. Haemost.* — 2008. — Vol. 100 (9). — P. 440–446.
28. Martinelli I., Battaglioli T., Bucciarelli P. et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110 (5). — P. 1136–1144.
29. Martinelli I., De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review // *Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 103, N 6. — P. 1136–1144.
30. Menon K. V., Shah V., Kamath P. S. The Budd-Chiari syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, N 6. — P. 578–585.
31. Robertson L., Langhorne P. et al. The thrombosis risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study // *Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 94. — P. 17–25.
32. Senzolo M., Cholongitas E. S., Patch D., Burroughs A. K. Update on the classification assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 4, N 2. — P. 182–190.
33. Skeith L. Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias // *Blood*. — 2018. — Vol. 132 (21). — P. 2119–2129.
34. Tan M. K., Onids S., Laffan M., Davies A. H. Thrombophilia in non-thrombotic venous disease of the lower limb — a systematic review // *Br. J. Haematol.* — 2018. — Vol. 183 (5). — P. 703–716.
35. Torrealba J. I., Osman M., Kelso R. Hypercoagulability predicts worse outcomes in young patients undergoing lower extremity revascularization // *J. Vasc. Surg.* — 2018. — Vol. 4 (18). — P. 2536–2539.
36. Villa D. C. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) // *Semin. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 22, N 1. — P. 5–14.
37. Weger M., Stranger O., Deutschman H., Leitner F. J. et al. The role of hyperhomocysteinemia and methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion // *Am. J. Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 134, N 1. — P. 57–61.
38. Wuvan der Hagen P. B., Folsom A. R., Jenny N. S. et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health study // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — N 4. — P. 1903–1908.
39. Zimmerman M. A., Cameron A. M., Ghobrial R. M. Budd-Chiari syndrome // *Clin. — Liver Dis.* — 2006. — Vol. 10, N 2. — P. 259–273.

С. Н. Генік

Івано-Франківський національний медичний університет

ТРОМБОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА ТРОМБОЗА АТИПИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ В ХИРУРГИИ

Тромбофилия — это изменение баланса свертывающей системы крови, проявляется повышенной склонностью к тромбообразованию. Формирование тромбов происходит вследствие сложного взаимодействия между эндотелием сосудов, тромбоцитами, факторами свертывания крови, природными антикоагулянтами и фибринолитической системой крови. Опасность заключается в том, что тромбы обычно возникают внезапно. Тромбофилия разной локализации у хирургических больных является патологией, которая часто остается нераспознанной и угрожает жизни. Тромбозы сосудов атипичной локализации (мезентериальных сосудов, печеночных вен, воротной, селезеночной вены и вен верхней конечности) возникают у пациентов с наследственными или приобретенными дефектами гемостаза. Чаще всего тромбозы атипичной локализации обнаруживают у лиц с наследственными дефектами гемостаза (генетической тромбофилией). При выявлении тромбоза редкой локализации необходимо провести скрининг на наследственные или приобретенные формы тромбофилии. Это позволяет выделить пациентов, которым показана длительная антикоагулянтная терапия и обязательно антикоагулянтная профилактика в ситуациях, связанных с риском тромбоэмболических осложнений. Установлено, что гомозиготные мутации или сочетание двух гетерозиготных полиморфизмов и более приводят к развитию тромбозов в молодом возрасте и ассоциированы со склонностью к рецидивам. Выявление тромбофилии не является абсолютным показанием к проведению профилактики тромбозов. Однако сочетание тромбофилии с факторами риска венозной тромбоэмболии значительно повышает частоту венозных тромбозов и требует принятия мер для их профилактики. Наличие тромбофилии является причиной частого возникновения тромбозов артерий в молодом возрасте, а также при новообразованиях и мерцательной аритмии.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбозы, атипичные локализации, антикоагулянтная терапия.

S. M. Genyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

THROMBOPHILIA, AS THE CAUSE OF VESSELS THROMBOSIS OF ATYPICAL SURGICAL LOCALIZATIONS

Thrombophilia is a change in the balance of the blood coagulation system, manifested by an increased tendency to thrombosis. The formation of blood clots occurs as a result of a complex interaction between the vascular endothelium, platelets, blood clotting factors, natural anticoagulants and fibrinolytic blood system. The particular danger of intravascular blood clots is that they usually occur suddenly. Thrombophilia of various localizations in surgical patients is a pathology that often remains unrecognized and threatens life. Thrombosis of vessels of atypical localizations (mesenteric vessels, hepatic veins, portal, splenic, veins of the upper limb) arise in patients with hereditary or acquired haemostasis defects. Most often, atypical localization of thrombosis is found in individuals with hereditary haemostasis defects (genetic thrombophilia). If thrombosis of rare localizations is detected, screening for hereditary or acquired thrombophilia forms is required. This allows to select patients with prolonged anticoagulant therapy and obligatory anticoagulant prevention indication in situations, which are related with risk of thromboembolic complications. It has been established that homozygous mutations or a combination of two or more heterozygous polymorphic ones, as a rule, lead to the thrombosis development at a young age and are associated with a tendency to relapse. The detection of thrombophilia is not an absolute indicator for the thrombosis prophylaxis. However, the combination of thrombophilia with a risk factor for venous thromboembolism significantly increases the venous thrombosis incidence and requires measures aimed at their prevention. The presence of thrombophilia contributes to more frequent arterial thrombosis at a young age, as well as in neoplasms and atrial fibrillation.

Key words: thrombophilia, thrombosis, atypical localizations, anticoagulant therapy.