

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОФІЛІЧНИХ СТАНІВ ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПРИВОДУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТЯЖКИХ ФОРМ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ

С. П. Щукін

Вузлова лікарня № 1 ст. Дарниця, м. Київ

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS OF THROMBOPHYLIC STATES AND COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS, SUFFERING THROMBOTIC COMPLICATIONS OF SEVERE FORMS OF VARICOSE DISEASE

S. P. Shchukin

Візнані тромботичні ускладнення — найбільш загрозливі для життя пацієнтів при захворюваннях серцево-судинної системи, спричиняють фатальні наслідки у 2,1 — 6,2% з них. Прогресування захворювання зумовлює істотне погіршення якості життя пацієнтів, більшість з яких — працездатного віку.

Тромботичні ускладнення тяжких форм ВХНК є причиною інвалідизації майже 10% пацієнтів. За висхідних форм ВТФ тромбоз поширюється на глибокі вени, можливе виникнення тромбоемболії легеневої артерії. Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених тактиці лікування ВТФ, практично не вивчені механізми тромбоутворення при ВХНК. Прогресування ВТФ недостатньо пояснюється порушенням кровотоку та пошкодженням ендотелію. Недостатньо вивчені ситуації, коли причиною ускладнення є патологічна активація системи зсідання крові [1].

При активації системи зсідання крові утворюється тромбін, який перетворює фібриноген, що вільно циркулює у кров'яному руслі, на фібрин, здатний до полімеризації. Внаслідок полімеризації утворюється тривимірна сітка фібрину, здатного до спонтанної полімеризації. На противагу системі зсідання крові існує молекулярна система, що забезпечує руйнування полімеризованого фібрину — система фібринолізу. Фізіологічний гемостаз зале-

Реферат

Обговорені актуальні питання хірургічного лікування пацієнтів з приводу ускладнень тяжких форм варикозної хвороби (ВХ) нижніх кінцівок (НК). Проаналізовані причини незадовільних результатів лікування пацієнтів з приводу варикотромбофлебиту (ВТФ), основна з яких — відсутність єдиної тактики оперативного лікування та антикоагулянтної терапії. Наведені результати обстеження пацієнтів з тромботичними ускладненнями тяжких форм ВХНК за їх рецидивуючого перебігу, при поєднанні ВТФ і тромбозу глибоких вен (ТГВ) НК з використанням діагностичного комплексу "ПЛР генетика тромбофілія". Запропонована диференційована тактика лікування пацієнтів з приводу тяжких форм ВХНК за різної локалізації тромботичного процесу з огляду на наявність тромбофілічних станів.

Ключові слова: варикозна хвороба нижніх кінцівок; тромбофлебіт; варикотромбофлебіт; тромбоз глибоких вен; тромбофілія.

Abstract

Actual issues of surgical treatment of patients, suffering complications of severe forms of varicose disease of the lower extremities (VDLE) are discussed. The causes of unsatisfactory results of treatment in patients, suffering varicothrombophlebitis (VTHPH), the main of which — absence of the only one tactics for operative treatment and anticoagulant therapy, were analyzed. The results of patients examination, suffering thrombotic complications of severe forms of VDLE, while its recurrent course, in conjunction of VTHPH and thrombosis of deep veins of the lower extremities, using diagnostic complex "PLR genetics thrombophilia", are adduced. Differential tactics of treatment in patients, suffering severe forms of VDLE, while various localization of thrombotic process, concerning the presence of thrombophilic states, is proposed.

Key words: varicose disease of lower extremities; thrombophlebitis; varicothrombophlebitis; thrombosis of deep veins; thrombophilia.

жить від динамічності рівноваги зсідальної та протизсідальної систем крові, стану стінки судин. Важливим для сучасної гемостазіології стало введення поняття "гематогена тромбофілія" — порушення гемостазу з підвищеною схильністю до тромбозу кровеносних судин, причиною яких є набуті та генетично зумовлені порушення у різних ланках гемостазу та гемореології [2].

О. Egeberg (1965) описав спадково зумовлений дефіцит найважливішого фізіологічного антикоагулянту антитромбіну—III (АТ—III) [3,

4]. З того часу дефіцит природного антикоагулянту протеїну С та протеїну S пов'язують з "родинним" флеботромбозом. Спектр спадково зумовлених видів тромбофілії постійно розширюється. В останні роки досліджені деякі інші фактори ризику виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень, проте, тільки мутації генів F5G1691A (фактор V Leiden) та F2G20210A пов'язують з підвищеним ризиком виникнення венозного тромбозу [5]. Дані численних досліджень про вплив різноманітних генетичних чинників на

виникнення венозного тромбозу, його перебіг та ускладнення суперечливі [6]. Діагностика тромбофілії надзвичайно важлива в клінічній практиці у зв'язку з тим, що за її наявності загальноприйняті способи лікування й профілактики тромбозу можуть бути неефективними. За спадкової тромбофілії збільшується ризик виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень, її виявляють майже у 5% населення [7]. Частота мутації гена F5G1691A, фактору V Leiden за венозного тромбозу становить 20 — 30%, за його відсутності — 4 — 10% [4]. Тестування для виявлення спадкової тромбофілії не проводять хворим за вперше виявленого венозного тромбозу. У деяких пацієнтів ризик рецидиву тромбоемболічних ускладнень можливо встановити тільки по завершенні антикоагулянтної терапії, наприклад, у пацієнтів молодого (до 40 років) віку за наявності венозного тромбозу, а також у пацієнтів, в родині яких є два або більше членів з симптомами захворювання [8]. У теперішній час в Україні діагностика тромбофілічних станів можлива, проте, висока вартість досліджень обмежує її проведення [3].

Мета дослідження: розробити диференційовану тактику лікування пацієнтів з приводу тяжких форм ВХНК на підставі аналізу генетичних змін системи гемостазу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В лабораторії "Синево Україна" обстежені 28 хворих з приводу тромботичних ускладнень тяжких форм ВХНК з використанням діагностичного комплексу "ПЛР генетика тромбофілія". Хворих лікували в хірургічному відділенні Вузлової лікарні № 1 станції Дарниця в період з 2012 по 2013 р. В усіх виявлені трофічні розлади тяжкого ступеня. Основним критерієм при направленні пацієнтів був рецидивуючий перебіг тромботичних ускладнень, а також поєднання ВТФ і ТГВ. Чоловіків було 13 (46,4%), жінок — 15 (53,6%), вік хворих у середньому 55,5 року.

Мутації генів виявлені в усіх хворих. Ген F5 (фактор V зсідання

крові) відзначений у 4 (7%) хворих, ген F7 (фактор VII зсідання крові) — у 2 (3,5%), ген F13A1 (фактор XIII зсідання крові) — в 11 (19,3%), ген FGB — фібриноген (фактор I зсідання крові) — у 9 (15,8%), ген серпін 1 (PAI-1) — антагоніст тканинного активатора плазміногену — у 15 (26,3%), ген ITGA2 альфа 2 інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену) — в 11(19,3%), ген ITGB3— бета інтегрин (тромбоцитарний рецептор фібриногену) — у 5 (8,8%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ген F2—протромбін (фактор II зсідання крові), локалізується в хромосомі 11. Дослідження поліморфізму гена F2 має прогностичне значення для встановлення ризику виникнення серцево—судинних захворювань внаслідок порушення зсідальної системи крові. Ген F2 кодує послідовність амінокислот білка протромбіну. Протромбін, або коагуляційний фактор II, є одним з основних компонентів зсідальної системи крові. Внаслідок його ферментного розщеплення утворюється тромбін.

У нашому дослідженні мутації гена не виявлені.

Ген F5 кодує послідовність амінокислот білка — коагуляційного фактору V (фактор Лейдена), функцією якого є активізація реакції утворення тромбіну з протромбіну. Поліморфізм гена F5 G/A зумовлений заміною нуклеотидної основи гуаніну (G) на аденін (A) у положенні 1691, що спричиняє заміну аргініну на глутамін в позиції 506. Заміна амінокислоти додає стійкості активній формі фактору Лейдена до розщеплювальної дії регулюючого ферменту, що спричиняє гіперкоагуляцію крові. У носіїв алеля A/A відзначають підвищену схильність до тромбозу. Наявність поліморфізму G/A небезпечна для вагітних (викидень в ранні строки, токсикоз, неповноцінний розвиток плода, фетоплацентарна недостатність). Частота варіанта A/A поліморфізму в популяції становить 2 — 3%. У нашому дослідженні A/A поліморфізм виявлений в одного хворого, G/A — у 3. Цим хворим протягом тривалого

часу призначали прямі антикоагулянти.

Ген тромбоцитарного рецептора фібриногену (ITGB3). Клінічно значущий поліморфізм T/C пов'язаний з заміною нуклеотиду тиміну (T) на цитозин (C) в ділянці ДНК, що кодує послідовність амінокислот білкової молекули тромбоцитарного рецептора фібриногену. Внаслідок заміни нуклеотидів відбувається заміна амінокислоти в білковому ланцюгу рецептора, що зумовлює зміни його властивостей. За наявності алелей C/T та T/T тромбоцити стають схильними до агрегації, тому у носіїв цих алелей спостерігають підвищений ризик виникнення атеротромбозу, в тому числі інфаркту міокарда. У таких пацієнтів відзначають низьку ефективність ацетилсаліцилової кислоти і клопідогрелю.

У нашому дослідженні T/C поліморфізм виявлений у 4 хворих, C/C поліморфізм — в 1. В одного хворого при поліморфізмі T/C здійснено операцію з приводу висхідного ВТФ, флотуючого тромба у загальній стегновій вені (ЗСВ), виконано тромбектомію з ЗСВ під загальним знеболенням. Після операції хворий постійно застосовує таблетований пентосахарид. В одній хворій при поліморфізмі T/C виконана операція з приводу висхідного ВТФ великої підшкірної вени (ВПВ) з тромбозом сафенофеморального співв'язу (СФС): кросектомія, тромбектомія з СФС, флебоцентез, мініфлебектомія під місцевою анестезією. Протягом 1 року після операції застосовує таблетований пентосахарид. Через 6 міс виникла реканалізація ВПВ у нижній третині стегна та гомілки з клінічно значущим рефлюксом, що проявлялося набряком НК. На тлі антикоагулянтної терапії здійснена ехосклеротерапія ВПВ з використанням піни склеросуючої речовини 3% 4 мл, що сприяло регресу хронічної венозної недостатності.

В одного пацієнта за тяжкої форми ВХНК (С4) після перелому правої стегнової кістки та здійснення металоостеосинтезу виникло ускладнення — стегово—підколінний флеботромбоз. Через 2 роки виникла посттромботична хвороба в стадії реканалізації з тотальним сафено—

стегновим рефлюксом, виразкова форма (Сб). Здійснені кросектомія, склерохірургія ВПВ, алодермопластика, у подальшому — аутодермопластика трофічної виразки. Пацієнт постійно застосовує таблетований пентосахарид.

Фактор зсідання крові 7 (F7). Мутація гена G10976A (Arg353Gln). Локалізація гена на хромосомі 13q34.

Ген F7 кодує фактор зсідання крові VII (проконвертин, F7) — К-вітамін залежний профермент, що виробляється в печінці. Основною фізіологічною функцією F7 є активація фактору зсідання крові X (F10). При пошкодженні судини F7 зв'язується з тканинним фактором III (TFA) і переходить в активну форму. Ця реакція є основною в процесі зсідання крові. Комплекс TFA и F7 активують фактори IX, X і VII. Активований фактор X (Ха), у свою чергу, бере участь в процесах активації протромбіну та переходу його у тромбін. Фактор VII також може бути активований факторами XIIa, IXa, Ха і IIa.

Зміни в гені F7 у більшості спостережень мають протективний ефект щодо ризику виникнення тромбоемболії. Генотип А/А є причиною зниження активності актора VII на 72% у порівнянні з такою за наявності генотипу G/G [9].

Мутація А/А виявлена в 1 хворого, G/A — в 1. Цих хворих лікували консервативними засобами.

Ген F 13A1, фактор коагуляції XIII, поліпептид А. Хромосоми 6,1. Фактор XIII — фібринстабілізуючий фактор, або фібриназа, бере участь в утворенні нерозчинного фібрину, який є основою для утворення тромбу. Тромби, що утворилися за наявності фібринази, дуже повільно лізуються. Підвищення активності фактору XIII супроводжується збільшенням адгезивності та агрегації тромбоцитів. У хворих при виникненні тромбоемболічних ускладнень активність фібринази підвищена. У 9 хворих був виявлений поліморфізм G/T, у 2 — поліморфізм T/T. Цих хворих лікували консервативними засобами.

Ген FGB—фібриноген (фактор I зсідання крові). Клінічно значущий

поліморфізм 467G/A пов'язаний з заміною нуклеотиду гуаніну (G) на аденін (A) в промоторній ділянці гена. Варіант А супроводжується підвищеною експресією гена, що зумовлює збільшення вмісту фібриногену в крові та вірогідності виникнення тромбозу. Внаслідок цього у пацієнтів більший ризик виникнення серцево—судинних захворювань, зокрема, ішемічної хвороби серця, інсульту, інфаркту міокарда.

Ризик захворювання вище за наявності алеля А/А у порівнянні з таким у хворих, гомозиготних за алелем G (G/G). В нашому дослідженні у 8 хворих відзначений варіант G/A, в 1 — А/А. Цих хворих лікували консервативними засобами.

Ген PAI—1 (серпін 1) — інгібітор активатора плазміногену тип 1. Поліморфізм 4G/5G.

Функція гена: кодує PAI—1 — один з компонентів зсідальної системи крові (фібринолітичної ланки гемостазу). Білок PAI—1 інгібує активність тканинного активатора плазміногену (PLAT), відповідально за утворення плазміну, і, таким чином, пригнічує фібриноліз.

Поліморфізм гена виявлений в промоторній (регуляторній) ділянці, визначений як поліморфізм 4G/5G. Наявність алеля 5G супроводжується меншою активністю, ніж алеля 4G. У носіїв алеля 4G концентрація PAI—1 вище, ніж у носіїв алеля 5G, у них підвищений ризик тромбоемболічного захворювання, а під час вагітності — підвищений ризик порушення функції плаценти.

PAI—1 також є маркером запалення. Він відіграє важливу роль у процесі фібринолітичного контролю під час вагітності як фактор матково—плацентарної циркуляції. Поліморфізм 4G/5G в гені PAI—1 пов'язаний з підвищенням рівня PAI—1 і тромбоемболізмом.

Мутації генів виникають у чоловіків і жінок з однаковою частотою, для виникнення захворювання достатньо успадкування одного мутантного варіанта гена від одного з батьків, вірогідність виникнення хвороби у дітей становить 50%.

Відзначають збільшення ризику виникнення захворювання при поліморфізмі 4G/4G у порівнянні з

таким за поліморфізму 5G/5G [10].

У 7 хворих виявлений поліморфізм 5G/4G, у 8 — 4G/4G. Оперовані 2 хворих, у яких виявлений поліморфізм 5G/4G, в одного з них виконана тромбектомія з ЗСВ під загальним знеболенням з приводу флотуючого тромбу. В однієї хворої також відзначено мутацію гена F 13A1 (поліморфізм T/C). У неї виконані кросектомія під місцевою анестезією, склерохірургія ВПВ, мініфлебектомія, флебоцентез.

Ген інтегрину альфа—2 (ITGA2 або GP1a). Локалізація — хромосома 5. Дослідження цього гена має важливе значення для прогнозування ризику виникнення серцево—судинних захворювань внаслідок порушення зсідальної системи крові. Ген ITGA2 кодує послідовність амінокислот спеціалізованих рецепторів тромбоцитів, за допомогою яких вони взаємодіють з тканинними білками, "оголеними" внаслідок пошкодження стінки судини. Завдяки інтегринам тромбоцити утворюють один шар в ділянці пошкоджених тканин, що є необхідною умовою для включення інших ланок зсідальної системи крові. Поліморфізм гена ITGA2 пов'язаний з заміною нуклеотиду цитозину (C) на тимін (T), що спричиняє заміну амінокислоти в пептидному ланцюгу молекули $\alpha 2$ субодиниці інтегринів. При зміні первинної структури субодиниці змінюються властивості рецепторів. При поліморфізмі T збільшується швидкість адгезії тромбоцитів, що зумовлює підвищення ризику виникнення тромбофілії. Варіант T вважають маркером підвищеного ризику виникнення інфаркту міокарда (втретє), ішемічного інсульту та інших серцево—судинних захворювань. У 4 хворих виявлений поліморфізм T/T, у 7 — поліморфізм C/T. Одна з цих хворих оперована (склерохірургія ВПВ, мініфлебектомія, флебоцентез), протягом тривалого часу їй проводили антикоагулянтну терапію. Поряд з поліморфізмом T/T у неї виявлені мутації генів F 13A1, серпіну 1 (PAI—1), ITGA2—альфа 2, ITGB3—бета.

Ген тромбоцитарного рецептора фібриногену (ITGB3). Клінічно

значущий поліморфізм 176T/C пов'язаний з заміною нуклеотиду тиміну (Т) на цитозин (С) в ділянці ДНК, що кодує послідовність амінокислот білкової молекули тромбоцитарного рецептору фібриногену. Внаслідок заміни нуклеотидів відбувається заміна амінокислоти в білковому ланцюгу рецептору, що зумовлює зміни його властивостей. За поліморфізму С відзначають підвищену схильність тромбоцитів до агрегації, тому у цих хворих підвищений ризик тромбоутворення з такими наслідками, як інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром. В той же час, у них виявляють низьку ефективність антиагрегантів аспірину (ацетилсаліцилової кислоти) і плавіксу.

Відзначають збільшення ризику виникнення захворювання у носіїв алеля С (С/С, Т/С) у порівнянні з таким у пацієнтів, гомозиготних за алелем Т (Т/Т).

В 1 хворого виявлений поліморфізм С/С, у 4 — поліморфізм С/Т.

Вміст Д—димеру досліджували у 14 хворих, у 8 (57,1%) виявлене його збільшення. В однієї пацієнтки при ТГВ на тлі ВХНК виявлене підвищення рівня факторів VIII та Вілебранта,

протягом 1 року їй проводили антикоагулянтну терапію (таблетований пентосахарид).

Отже, в усіх хворих виявлена спадково зумовлена схильність до тромбофілічних станів, 6 хворих оперовані, у 2 — виявлені флотуючі тромби у ЗСВ, їм здійснена тромбектомія з магістральних вен під загальним знеболенням. У 4 хворих виявлений ВТФ в системі ВПВ, їм виконані операції під місцевою анестезією: кросектомія, склерохірургія ВПВ, мініфлебектомія, флебоцентез.

Всім хворим проводили антикоагулянтну терапію з використанням низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у профілактичних дозах протягом 10 діб після операції, з 11—ї доби — призначали таблетований пентосахарид в добовій дозі 100 мг протягом 1 міс. Хворим, оперованим з приводу ТГВ, призначали таблетовані прями антикоагулянти протягом тривалого часу (понад 1 рік), неоперованим — НМГ в лікувальній дозі протягом 10 діб, з 11—ї доби протягом 1 міс — пентосахарид в добовій дозі 150 мг протягом 1 міс, далі — по 100 мг протягом 6 міс. Рецидив ТГВ на НК, оперованій з приводу флотуючого тромбу в ЗСВ, ви-

ник в одного хворого на тлі застосування пентосахариду внаслідок перелому кісток гомілки та іммобілізації гіпсовою циркулярною пов'язкою.

ВИСНОВКИ

1. Діагностика тромбофілічних станів доцільна в усіх пацієнтів при виникненні рецидивів тромботичних ускладнень за тяжких форм ВХНК для визначення тривалості та виду антитромботичної терапії. Під час обстеження таких хворих з використанням діагностичного комплексу "ПЛР генетика тромбофілія" в усіх виявлені мутації не менш ніж двох генів (кількість мутацій у середньому 2,035).

2. Комплексне лікування пацієнтів з приводу тромботичних ускладнень тяжких форм ВХНК має включати тривалу антикоагулянтну терапію, зважаючи на високий ризик виникнення рецидивів тромботичних ускладнень через наявність спадкової тромбофілії.

3. Таблетований препарат пентосахарид є ефективним та безпечним засобом для тривалої терапії тромботичних ускладнень тяжких форм ВХНК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабадаєва Н. М. Структура тромбофілій при венозних тромбозах у больных молодого і середнього віку в клініці внутрішніх захворювань: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 / Н. М. Бабадаєва. — М., 2005. — 36 с.
2. Бокарев І. Н. Тромбофілії, венозні тромбози та їх лікування / І. Н. Бокарев, М. І. Бокарев // Клініч. медицина. — 2002. — № 5. — С. 4 — 8.
3. Сучасні методи діагностики тромбофілічних станів та комплексне лікування тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок і тромбоемболії легеневої артерії / О. С. Ніконенко, А. О. Ніконенко, Д. О. Івашук [та ін.] // Наук. вісн. Ужгород. ун—ту. Сер. "Медицина". — 2012. — Вип. 3 (45). — С. 68.
4. Guermazi S. Activated protein C resistance and factor V Leiden: clinical interest [Електронний ресурс] / S. Guermazi, R. Znazen // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 2011. — Vol. 59, N 5. — P. 281 — 285. — Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896782/>
5. Reitsma P.H. Past and future of genetic research in thrombosis [Електронний ресурс] / P. H. Reitsma, F. R. Rosendaal // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, suppl. 1. — P. 264 — 269. — Режим доступу до журн.: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x/pdf>.
6. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? [Електронний ресурс] / S. Middeldorp // *Hematology*. — 2011. — Vol. 1. — P. 150 — 155. — Режим доступу до журн.: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2011/1/150.full.pdf+html>.
7. MacCallum P. Diagnosis and management of heritable thrombophilias [Електронний ресурс] / P. MacCallum, L. Bowles, D. Keeling // *Br. Med. J.* — 2014. — Vol. 349. — P. 4387. — Режим доступу до журн.: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g4387>.
8. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia [Електронний ресурс] / T. Baglin, E. Gray, M. Greaves [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2010. — Vol. 149, N 2. — P. 209 — 220. — Режим доступу до журн.: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x/full>
9. Factor VII R353Q genetic polymorphism is associated with altered warfarin sensitivity among CYP2C9 *1/*1 carriers [Електронний ресурс] / L. Mlynarsky, I. Bejarano—Achache, M. Muszkat, Y. Caraco // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 68, N 5. — P. 617 — 627. — Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071881>.
10. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/Ia receptor with risk of myocardial infarction: a case—control study / K. Moshfegh, W. A. Wuillemin, M. Redondo [et. al.] // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353, N 9150. — P. 351 — 354.

