

Ідіопатичні тромбози в хірургії



**В.Г. Мішалов, В.М. Селюк,
Л.Б. Малиновська, О.І. Войтович**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

У статті висвітлено одне з найскладніших та найменш вирішених питань судинної патології – проблему ідіопатичних тромбозів. Виявлення етіологічного чинника тромбозу та пов'язаний із ним вибір стратегії і тактики подальшого лікування впливають на якість та тривалість життя пацієнтів. Серед основних причин ідіопатичних тромбозів виділяють злоякісні новоутворення та тромбофілії. За чинниками ризику розвитку тромбозу, ступенем тяжкості захворювання та супутньою патологією хворих розподіляють на чотири групи. Для пацієнтів із ідіопатичними тромбозами досі не розроблено загальноприйнятих стандартів лікування, профілактики та подальшої діагностики етіологічного фактора. Золотим стандартом у лікуванні гострого тромбозу залишається антикоагулянтна терапія, яку мають проводити не менше 3 міс з урахуванням ризику рецидиву тромбозу та антикоагулянтно-пов'язаних кровотеч, із подальшим переходом на непрямі антикоагулянти.

Ключові слова: ідіопатичний тромбоз, злоякісні новоутворення, тромбофілія, антифосфоліпідний синдром, гіпергомоцистеїнемія, D-димер, антикоагулянтна терапія.

Венозний тромбоз (ВТ) — третє з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи після інфаркту міокарда та інсульту [20, 39]. У західній частині світу, де переважає населення похилого віку, ВТ є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я [39]. Показник захворюваності варіює між 1–2 випадками на 1000 людино-років [20, 41]. У Сполучених Штатах Америки з приводу ВТ щорічно госпіталізують понад 250 000 пацієнтів, а кількість його випадків щороку сягає від 600 000 до 2 млн [41].

Серед найпоширеніших причин ВТ називають операції, травми та злоякісні новоутворення [22]. Майже 40 % тромбозів — ідіопатичні [39]. У 10–20 % пацієнтів розвиваються рецидиви, від 5 до 50 % випадків протягом кількох місяців після ВТ ускладнюються посттромбофлебітичним синдромом (ПТФС) [22, 26]. Летальність протягом року при ВТ різної етіології в середньому становить 21,6 %, при ідіопатичному ВТ (ІВТ) — 14,5 % [39]. У разі розвитку такого ускладнення, як тромбоемболія гілок легеневої артерії (ТЕГЛА), смертність у 2–4 рази вища, при цьому 10–20 % пацієнтів помирають протягом 3 міс від початку захворювання [22, 39].

Які ж основні агресивні специфічні та неспецифічні причини виникнення ВТ, якщо в анамнезі пацієнта немає посилення на недавню операцію, травму, іммобілізацію або злоякісний процес?

Серед причин гіперкоагуляції основними на сьогодні вважають дві: злоякісні процеси та порушення згортання крові внаслідок тромбофілії. Чинники ризику розвитку ВТ поділяють на генетичні й набуті, знання яких украй потрібне для профілактики тромботичних хвороб та їх ускладнень. Найбільша кількість випадків ВТ пов'язана з хірургічними втручаннями і становить майже 20 % [14, 20, 31].

Між розвитком онкологічних процесів і тромбоутворенням існує певний взаємозв'язок. ВТ є частим ускладненням у хворих на рак і може бути першим виявом злоякісності процесу [5, 33, 49]. Приблизно у 10 % пацієнтів із ІВТ рак діагностують протягом кількох років після тромботичних захворювань [23, 44]. Злоякісна пухлина є головною причиною смерті: 63,4 % хворих помирають протягом року після розвитку ВТ; у 12,6 % пацієнтів з ІВТ діагноз онкологічного захворювання було заперечено [39]. Протягом 6 міс від моменту розвитку тромбозу діагностують рак найчастіше, приблизно в 40 % випадків онкологічний процес уже має метастатичний характер [5, 39, 41, 49]. Етіологія тромбозу впливає на тривалість життя. У пацієнтів з первинними тромбозами, спричинене-

Стаття надійшла до редакції 25 грудня 2012 р.

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

ними оперативними втручаннями або травмами, смертність утрічі нижча порівняно з хворими на ІВТ [39].

Зв'язок між ВТ та розвитком пухлин першим описав майже 150 років тому Арман Труссо [41]. Під час досліджень (зокрема, ретроспективні епідеміологічні дослідження Данського і Шведського Національних реєстрів) у пацієнтів з об'єктивно підтвердженим тромбозом глибоких вен (ТГВ) виявлено, що рак є найчастішою причиною розвитку і основним предиктором рецидиву тромбозу [5, 20, 23, 49]. У пацієнтів, яким діагноз раку встановили в момент розвитку ТГВ або протягом року після його епізоду, тривалість життя була значно коротшою, ніж у пацієнтів з онкологічними захворюваннями без тромботичних ускладнень. При цьому пацієнти обох груп були порівнянними за віком, статтю, типом раку і терміном встановлення діагнозу [39, 46]. На жаль, на сьогодні немає лабораторних методів, які б патогномічно підтверджували наявність злоякісних новоутворень у хворих на ТГВ; більшість онкологічних процесів досить просто виявляють за допомогою звичайних методів обстеження, вони не потребують складних досліджень та великих діагностичних програм, останні просто нерентабельні [41]. Проте 23 % злоякісних новоутворень залишаються прихованими, попри дообстеження, зокрема й з використанням маркерів пухлин. Загалом більшість досліджень свідчить, що первинна оцінка, яка складається з повного медичного анамнезу, фізикального та інструментального обстежень і основних лабораторних досліджень, визначатиме більшість злоякісних новоутворень у пацієнтів із ІВТ [38].

З урахуванням цих даних деякі лікарі виступають за агресивну стратегію пошуку злоякісних новоутворень при ІВТ [41]. Крім того, досягнення у сфері методів діагностики різних типів пухлин і нових терапевтичних можливостей сприяли підвищенню ентузіазму щодо рутинного скринінгу населення на виявлення злоякісних новоутворень. І все-таки прямих доводів щодо його ефективності на підтримку рутинного скринінгу не вистачає. На сьогодні лише в кількох дослідженнях оцінювали вартість скринінгу населення на злоякісні форми раку в пацієнтів з ІВТ. Вони засвідчили, що 93 % основних злоякісних новоутворень виявили під час скринінгу, але сприятливого впливу на тривалість життя при цьому не спостерігали [5, 20, 22, 23, 41, 44, 49]. Навіть якщо зниження летальності на 2 % є реальним, то істинне подовження тривалості життя просто не розпізнається через недостатню вірогідність (помилка за типом II), а саме зниження летальності досягнуто зі значними фінансовими та емоційними втратами через інвазивність певних методів обстеження [42].

Таким чином, обмеженість даних свідчить, що найефективнішою стратегією у пацієнтів з ІВТ є

ретельне збирання анамнезу та фізикальне обстеження, після чого пацієнту належить провести специфічні лабораторні дослідження та обробку даних. Регулярне обстеження на рак за допомогою широкого спектра досліджень у цих хворих не забезпечує перевагу їхнього виживання [5, 44, 49].

Якщо після заперечення злоякісних новоутворень причину ІВТ не встановлено, належить визначити чинники тромбофілії.

Завдяки досягненням експериментальних лабораторних досліджень згортання крові понад половину випадків ІВТ можна зарахувати до певного конкретного розладу коагуляції. За даними літератури, у 24–37 % пацієнтів з випадково вибраної групи із первинними ТГВ переважає спадкова схильність до тромбозу [36, 46]. Зазвичай спадкові тромбофілії виявляють у молодому віці [46].

Дефіцит протеїнів С, S і антитромбіну був першою з причин спадкових тромбофілій. Однак ці порушення не особливо поширені, оскільки найчастішими причинами тромбофілії є патологія згортання активованого протеїну С, генні мутації протромбіну G20210A і гіпергомоцистеїнемія [10, 15].

Мутація фактора V Лейдена. Приблизно 90 % випадків тромбофілій зумовлено заміщенням глутаміну на аргінін у положенні 506-го гена фактора V, так звана мутація Лейдена. Її поширення становить 5–8 %, досягаючи 15 % у окремих географічних регіонах [46]. Ця мутація значною мірою залежить від фенотипового антропологічного виду, і найчастіше її виявляють у представників білої раси [7, 11, 46]. Цю мутацію діагностують у гетерозиготній формі приблизно у 5 % жителів Кавказу, у 2 % вихідців із Латинської Америки, у 1 % афро-американців і менше ніж у 0,5 % азіатів [46]. Загалом ризик розвитку ТГВ у гетерозиготних носіїв цієї мутації збільшується у 7 разів, а для гомозиготних — у 80 разів порівняно зі здоровими людьми [7, 11, 46, 47].

Дефіцит протеїну С виявляють рідше, ніж мутацію фактора V Лейдена. Його частота у білого населення становить 0,2–0,5 %. Цю патологію успадковують за аутосомно-домінантним типом і часто асоціюють із сімейними ВТ. Особливістю такого дефекту є клінічні вияви з дитинства: у гомозиготних носіїв — фульмінантна пурпура, у гетерозиготних — варфарин-індукований некроз шкіри. Дефіцит протеїну С у 8–10 разів підвищує ризик розвитку тромбозу. У понад 50 % носіїв віком 40 років виявляють тромботичні захворювання: у 60 % з них — рецидивуючий ВТ, у 40 % — ознаки ТЕГЛА [7, 11, 46, 47].

Поширеність *дефіциту протеїну S* така сама, як і протеїну С, — 0,2–0,5 %. Ймовірність розвитку тромбозу протягом життя у носіїв дефіциту протеїну S у 8,5 разу вища порівняно зі здоровими одною віку та статі [10].

Частота спадкового *дефіциту антитромбіну* — 1 : 2000 — 1 : 5000. Дефіцит антитромбіну виявляють

у 3–8 % пацієнтів із тромбоемболічними хворобами. Результат — підвищений ризик розвитку ТГВ та ТЕГЛА у молодому віці (10–35 років). При цьому часто бувають атипові локалізації тромбозів [15].

Мутацію протромбінового гена G20210A діагностують частіше у жителів Кавказу, ніж африканських чи азійських народностей [46]. За поєднання мутації V фактора і протромбінового гена G20210A ризик рецидиву ВТ значно вищий, і такі пацієнти потребують тривалішої антикоагулянтної терапії [11].

До спадкових тромбофілічних розладів також належать недостатність кофактора II гепарину, дефіцит плазміногену, дисфібриногенемія, дефіцит фактора XII і підвищення вмісту фактора VIII. Ці порушення є рідкісними, і їхнє клінічне значення не з'ясовано [15, 46].

Гіпергомоцистеїнемія. Щороку з'являється все більше даних про те, що провідну роль у розвитку тромбофілії поряд зі спадковими дефектами відіграють порушення метаболізму сірковмісних амінокислот, а саме, гомотеїну, який є проміжним продуктом метаболізму метіоніну та цистеїну й не міститься у продуктах харчування [13]. Гіпергомоцистеїнемія може бути природженою або набутою; генетичний дефект, що сприяє нагромадженню гомотеїну — мутація метилентетрафолатредуктази (MTHFR), тобто ферменту фолатного циклу. M. den Heijer та співавтори у 1996 р. виявили підвищення відносного ризику первинного тромбозу в 2,5 разу у тих, у кого рівень гомотеїну був 18,5 мкмоль/л або вищий [13]. У разі гіпергомоцистеїнемії, поєднаної з мутацією фактора V Лейдена або генними мутаціями протромбіну G20210A, ризик тромбозу зростає в 50 разів [7, 11, 13, 46].

Частота виявлення гіпергомоцистеїнемії в крові становить до 5–7 % у загальній популяції і сягає 13–47 % у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [13, 46]. Вміст гомотеїну у здорових людей має добові коливання, залежить від віку й статі: до 30 років — 4,6–8,1 мкмоль/л, понад 60 років — 5,8–11,9 мкмоль/л; у чоловіків віком 30–59 років — 4,5–7,9 мкмоль/л, у жінок такого віку — 6,3–11,2 мкмоль/л [13]. Розвитку гіпергомоцистеїнемії сприяють куріння, надмірне вживання алкоголю та кави, підвищення в раціоні вмісту м'ясних та холестериновмісних продуктів [13].

Виявлено безсумнівний вплив на тромбоутворення *антифосфоліпідного синдрому* (АФС) [29, 37]. Ця хвороба належить до автоімунних тромбофілій і виявляється симптомокомплексом, асоційованим із вмістом у крові антифосфоліпідних антитіл, а також характеризується рецидивами артеріальних та/або венозних тромбозів різної локалізації, звичною втратою плода (два і більше випадків невиношування вагітності), тромбоцитопенією й іншими неврологічними, серцево-судинними та гематологічними порушеннями [1].

За даними американських авторів, АФС виявляють у 5 % населення [28, 36, 51]. Підвищення рівня антитіл до кардіоліпіну, за даними різних авторів, діагностують у 5–17 % випадків, переважно у жінок. За первинного АФС співвідношення кількості хворих жінок і чоловіків становить 4:1, а за вторинного — 7:1. Описано сімейні випадки АФС — до 2 % спостережень [29, 37].

Головною особливістю АФС є високі ангіотропність та тромбогенність, а в основі судинних виявів лежить незапальна тромботична васкулопатія судин різного діаметра, тому спектр клінічних виявів різноманітний [1, 29, 37]. Часті рецидивні тромбози є характерною особливістю згаданої патології. Існують клінічні та серологічні критерії діагностики АФС (консенсус 2005 р., Сідней). Останній можна підтвердити за поєднання хоча б однієї з клінічних ознак (тромбоз артерій і/або вен будь-якої локалізації в тканинах чи в окремих органах, верифікований гістологічно або під час УЗД, за умови вилучення запальних змін стінки судини; патологія вагітності без гормональних порушень, дефектів матки чи хромосомних вад; *livedo reticulares*) з однією лабораторною (підвищення рівнів антитіл до фосфоліпідів та/або кардіоліпіну IgG/IgM у двох дослідженнях з інтервалом 6 тиж, виявлення вовчакового антикоагулянта плазми). Хибнопозитивний RW-тест, помірну нейтропенію, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію та інші з переліку серологічних критеріїв АФС на сьогодні вилучено [1, 29, 35].

Клінічне обстеження пацієнтів при ТГВ передбачає ретельну оцінку скарг пацієнта, симптомів і чинників ризику ВТ. Пацієнти з симптомами ТГВ можуть скаржитися на біль, набряк, болючість за ходом глибоких вен нижніх кінцівок, почервоніння або ціаноз [12, 18, 31]. Лише до 25 % мають класичні симптоми ТГВ. Ці особливості зумовлені венозною обструкцією або периваскулярним запаленням, але також їх можна виявити і у пацієнтів з тромбофлебітом, целюлітом, розривом кісти Бейкера та іншими порушеннями опорно-рухового апарату [31]. Таким чином, важливим завданням у виявленні тромбозів є диференціальна діагностика.

До чинників ризику венозного тромбозу належать злоякісні пухлини, недавні великі операції або травми, тривала іммобілізація, вагітність і післяпологовий період, використання гормональних препаратів, а також тромбофілії. Похилий вік часто розглядають також як чинник ризику ТГВ. Недавні ретроспективні дослідження свідчать, що ризик тромбозу глибоких вен різко збільшується від 60 до 80 років. Ожиріння та куріння вважають слабкими чинниками ризику [22].

Для стандартизації клінічної оцінки ймовірності розвитку та наявності патології рекомендують використання клінічної моделі. Першу клінічну модель, призначену для оцінки ймовірності ВТ,

розробив Уеллс, і базується вона на прогнозуванні ТГВ. На підставі клінічних виявів та чинників ризику виділено низько-, середньо- й високоймовірні категорії ризику розвитку ВТ. У амбулаторних хворих із класичними ознаками ТГВ і хоча б одним чинником ризику ймовірність ТГВ становить 85 %, водночас, як у пацієнтів з атипичною клінічною картиною без чинників ризику — лише близько 5 % [22, 31].

Найоб'єктивніші методи діагностики ТГВ — венозне УЗД у дуплексному або триплексному режимі та визначення D-димеру. У поєднанні з клінічною оцінкою ці дослідження значно знижують потребу у флебографії та є еталоном для діагностики ТГВ [14, 25, 27, 31].

Визначення D-димеру розроблено для вимірювання продуктів розпаду фібрину. Загалом позитивний результат тесту на D-димер не вносить конкретності. Підвищений рівень D-димеру буває в разі не тільки гострого тромбозу, а й інших станів, таких як вагітність, інфекції та пухлини. Негативний результат тесту на D-димер у крові корисний для диференціальної діагностики гострого ТГВ. На сьогодні найнадійнішими і широко вживаними є тести швидкого імуноферментного аналізу (ІФА; Instant-IA D-димеру, Stago, Asnieres, Франція і VIDAS DD, bioMerieux, Marcy-l'Etoile, Франція) та SimpliRED D-димеру (Agen Biomedical, Брісбен, Австралія). Чутливість швидкого ІФА перевищує 95 %, а аналізу SimpliRED D-димеру — не сягає 85 % [4, 6, 14, 25, 27, 51].

УЗД венозної системи — основний інструментальний неінвазивний метод діагностики ТГВ. Насамперед, УЗД потребують пацієнти з високим або помірним ступенем ризику. Стиснення вен під час дуплексного сканування (В-режим УЗД у поєднанні з кольоровим картуванням) щодо діагностики симптоматичного проксимального ТГВ має чутливість 95 %, специфічність — 96 %; для окремих тромбованих вен чутливість і специфічність цього дослідження становить від 60 до 70 %. Таким чином, за узгодженої клінічної оцінки ймовірності ТГВ та УЗД проксимальних відділів венозної системи шляхом дуплексного сканування точність і прогностичні значення позитивного чи негативного результату наближаються до 100 %. При цьому УЗД вен не показано пацієнтам із низьким ступенем ризику і негативним результатом тесту на D-димер, оскільки протягом наступних 3 міс менше ніж у 2 % із них може розвинутися симптоматичний ТГВ. За допомогою цього підходу вдається уникнути УЗД у 23–40 % пацієнтів із підозрою на ТГВ [5, 23, 28, 41].

Флебографію виконують у разі тяжкої симптоматики та високого ступеня ризику розвитку ТГВ, за підозри на ізольований тромбоз клубової вени, яка зазвичай не візуалізується під час УЗД нижніх кінцівок, а також розглядається у пацієнтів із низьким

кардіореспіраторним резервом. Вивчення зовнішньої і загальної клубової вен за допомогою флебографії під час вагітності технічно можливе в перші два триместри, а іноді може бути виконано навіть у третьому, з відповідним позиціонуванням [31].

Для отримання вірогідних лабораторних показників, що підтверджують тромбофілію, належить відмінити антикоагулянтну терапію не менше ніж на 2 тиж. У такому разі рекомендовано провести намічений курс антикоагулянтної терапії варфарином тривалістю від 6 до 9 міс з подальшим дообстеженням пацієнта. Результат аналізу на мутації фактора Лейдена не залежить від пероральних антикоагулянтних препаратів, але на нього впливає гепарин [32].

Лікування гострого тромбозу глибоких вен

Майже 80 % хворих з уперше встановленим діагнозом ТГВ лікують амбулаторно [28]. У більшості з них низькомолекулярний гепарин (НМГ) є антикоагулянтом вибору для початкової терапії [14, 24]. Передбачувані фармакокінетичні властивості НМГ дають змогу вводити ці препарати підшкірно без лабораторного контролю, залежно від НМГ, у дозі 100 анти-Ха МО/кг двічі на добу або 150–200 анти-Ха МО/кг щодня підшкірно [24, 50].

В останні два десятиліття основою профілактики та лікування тромбозів, поєднаних із онкологічною патологією, стало використання нефракціонованого гепарину (НФГ) або НМГ (зокрема надропарину), чому присвячено низку рандомізованих досліджень [19, 30, 33, 45]. Доведено, що гепаринотерапія знижує ризик розвитку спонтанних та післяопераційних тромбозів, а також ДВС-синдрому в онкохворих, а використання НМГ має переваги перед НФГ [18, 19, 30, 33]. А саме, Р. Prandoni та співавтори (1992) засвідчили, що прийом надропарину в дозі від 0,5 до 0,7 мл (залежно від маси тіла) підшкірно двічі на добу статистично вірогідно (44 порівняно з 7 %; $p = 0,021$) знижував летальність у пацієнтів із поєднанням ТГВ та онкопатології через 6 міс порівняно з прийомом НФГ у підібраній дозі внутрішньовенно крапельно та вірогідно (19 порівняно з 5 %; $p < 0,02$) зменшував кількість сегментарних дефектів у разі перфузійного легеневого сканування [45]. Ефект застосування НМГ пов'язаний не лише з їхньою більшою біодоступністю, а й з блокуванням ДВС-синдрому, пригніченням продукції тканинного тромбопластину ендотелієм, антиангіогенною та антиметастатичною дією, підвищенням тривалості життя хворих [18, 24, 33].

НМГ або НФГ слід вводити мінімум 5 діб хворим із неускладненим тромбозом і протягом 7 діб або й довше — пацієнтам із масивним тромбозом та/або емболічними ускладненнями ВТ (наприклад, клубовий ТГВ або масивна ТЕГЛА). Від 5-ї до 7-ї доби від початку введення НФГ потрібно кон-

тролювати рівень тромбоцитів для перевірки гепарин-індукованої тромбоцитопенії [18, 24, 50].

Після початкового курсу НМГ або НФГ для запобігання рецидиву тромбозу антикоагулянтну терапію належить продовжувати похідними кумарину [8, 14, 43]. Найпоширенішим препаратом, що застосовують з цією метою, є варфарин [2, 3, 14]. Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) вимірюють після 2 або 3 доз варфарину, а наступні дози корегують для підтримки МНВ у межах цільового діапазону (2–3) [2, 21]. Оскільки терапевтичне вікно для перорального антикоагулянта досить вузьке, частий контроль МНВ має важливе значення для зниження ризику рецидивів як тромбозу, так і антикоагулянтних кровотеч [2, 21, 32, 34]. Зазвичай відповідні корекції дози варфарину в перші 2 тиж потрібні двічі на тиждень, далі — щотижневий моніторинг на найближчі 4 тиж, потім — раз на 2 тиж протягом місяця і, нарешті, — кожні 4 тиж за умови, що МНВ залишилося у терапевтичному діапазоні на стабільній дозі варфарину, а пацієнт не відчував побічних ефектів від прийому препарату [2, 3].

Тривалість антикоагулянтної терапії залежить від передбачуваних ризиків кровотеч і тромбозів [32, 40]. Ризик кровотечі під час початкового періоду застосування антикоагулянтів (НФГ або НМГ) становить від 2 до 5 %, водночас як передбачуваний ризик серйозної кровотечі від пероральної терапії антикоагулянтами дорівнює майже 3 %. Оскільки 20 % масивних кровотеч є фатальними, річна летальність від антикоагулянтних кровотеч сягає майже 0,6 % [24, 32, 34]. Ризик кровотечі зростає у разі таких чинників, як вік (65 років і більше), супутні хвороби (ниркова недостатність, цукровий діабет, виразкова хвороба, цереброваскулярні порушення, злоякісні пухлини), а також супутнє використання антитромбоцитарних препаратів [32, 34, 40].

Загалом пацієнти повинні отримувати антикоагулянтну терапію протягом, як мінімум, 3 міс. Її продовження після 6 міс від початку лікування у пацієнтів з ІВТ не знижує ризику рецидиву тромбозу протягом року після припинення прийому антикоагулянтів [14]. Продовження прийому варфарину після цього періоду захищає пацієнта від рецидивів, але й піддає ризику антикоагулянтно-пов'язаних кровотеч [2, 3, 21, 32].

На підставі результатів ретроспективних досліджень та екстраполяції їх на ризик рецидивів ВТ після першого епізоду після припинення антикоагулянтної терапії можна виділити чотири ступені ризику рецидиву тромбозу — низький, помірний, високий і дуже високий. Пацієнти з низьким ступенем мають чинники ризику розвитку тромбозу (наприклад, великі операції, травми таза, нижніх кінцівок або тяжкі захворювання), які з часом повністю зникали, і частота рецидиву тромбозу

після припинення прийому тримісячної антикоагулянтної терапії становила у наступному році від 4 до 5 % й була дещо меншою в подальшому. У разі помірного ступеня ризику рецидиву ВТ у пацієнтів фіксують тромботичні події внаслідок прийому гормональних препаратів або тривалої подорожі, без спадкових чи набутих маркерів тромбофілії, у яких частота рецидиву тромбозу після припинення прийому антикоагулянтів через 6 міс від початку лікування, ймовірно, буде менше ніж 10 % на рік, якщо провокативних чинників вдасться уникнути. До групи з високим ступенем ризику рецидиву зараховують осіб з ІВТ, що не мають біохімічних маркерів для підтвердження тромбофілії або гетерозиготних носіїв мутації V фактора Лейдена чи протромбіну G20210A. Частота рецидиву після шестимісячної антикоагулянтної терапії становить майже 10 % на рік. Дуже високий ступінь ризику визначають у осіб зі спадковим дефіцитом антитромбіну, протеїну С або S, гомозиготних за фактором V Лейдена або подвійно гетерозиготних, із АФС чи за давними формами раку. Ризик рецидиву після 6 міс курсу антикоагулянтів у них становитиме понад 12 % на рік. Вони повинні залишатися на антикоагулянтній терапії на невизначений термін [22].

Роль тромболізу в лікуванні ТГВ не з'ясовано [17]. За даними флебографії, тромболітичні препарати можуть призвести до швидкого лізису тромбів та відновлення венозного кровоплину. Отже, тромболітична терапія здатна забезпечити швидке полегшення симптомів і знижує ризик розвитку ПТФС [16, 17, 48]. Проте відповідних досліджень, які б за допомогою використання клінічно значущих результатів змогли продемонструвати поліпшення порівняно зі стандартною антикоагулянтною терапією, не проводили [17]. Тромболітична терапія підвищує ризик кровотечі приблизно втричі порівняно з монотерапією НФГ, частота внутрішньочерепного крововиливу становить до 2 % [34, 48]. Таким чином, тромболізіс ефективний щодо зниження частоти розвитку ПТФС, проте його вартість, ризик кровотечі, а також брак технічної бази та відповідного досвіду, вкрай потрібних для проведення цієї агресивної терапії, є основними перешкодами на шляху повсякденного використання [16, 48].

Показаннями до встановлення тимчасового кава-фільтра в нижню порожнисту вену вважають стани, за яких антикоагулянтна терапія неможлива або протипоказана (наприклад, гостра кровотеча чи ризик серйозної кровотечі). Пацієнти з кава-фільтром мають вищий ризик рецидиву ТГВ, а летальність у них через 2 роки не відрізняється від такої у пацієнтів без кава-фільтра [12].

Компресійний трикотаж зазвичай не призначають хворим із ТГВ, його швидше рекомендують пацієнтам із діагнозом ПТФС [9].

Досі не розроблено загальноприйнятих стандартів лікування та профілактики пацієнтів із АФС, а запропоновані на міжнародному рівні рекомендації ґрунтуються на результатах відкритих досліджень чи ретроспективного аналізу. Доведено позитивний ефект антикоагулянтів та дезагрегантів, які є препаратами вибору за цієї патології. Серед дезагрегантів найчастіше призначають ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель у низьких дозах (75 мг/добу) [1, 29, 37]. Проте монотерапія низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти не дає змоги знизити ризик рецидиву тромбозів, тому загальноприйнятим залишається лікування непрямыми антикоагулянтами, в першу чергу — варфарином, під контролем МНВ. Оскільки для АФС характерний високий ризик рецидиву тромбозів, більшість пацієнтів потребують профілактичної антикоагулянтної терапії тривалий час, а іноді й пожиттєво [1, 37]. Глюкокортикоїди, цитостатичні препарати та плазмаферез використовують лише для зниження активності перебігу основного захворювання, оскільки вони потенційно збільшують ризик рецидивування тромбозу. Розвиток атеросклерозу зумовлює ускладнення судинної патології при АФС. Тому для ефективної терапії потрібно призначати статини [1]. Ефективність лікування контролюють на підставі динаміки клінічних і лабораторних показників, зокрема рівня антитіл до фосфоліпідів, вовчакового антикоагулянта, МНВ, під час лікування в стаціонарі — щотижня, в період

ремісії — пожиттєво кожні 3–6 міс. Хворі на АФС перебувають на пожиттєвому диспансерному обліку [1, 29, 37].

Якщо пацієнт гомозиготний або гетерозиготний за фактором V Лейдена і має мутацію гена протромбіну G20210A, потрібен тривалий курс антикоагулянтів, можливо, навіть до кінця життя [14]. Це досить дискусійні питання. Крім того, терапію фолієвою кислотою, піридоксином і вітаміном B₁₂ необхідно проводити у разі підвищеного рівня гомоцистеїну. Згадані вітаміни використовують згідно з даними метааналізу, який засвідчив, що фолієва кислота в дозі 0,5–5,0 мг/добу зменшує рівень гомоцистеїну приблизно на 25 % і вітамін B₁₂ у дозі 0,5 мг/добу зумовлює подальше зниження приблизно на 7 %. У цьому ж метааналізі піридоксин у середній дозі 16,5 мг/добу не знижував рівень гомоцистеїну, однак його використовують у схемі лікування, оскільки він безпечний, недорогий і добре переноситься хворими [35].

Найважливіше клінічне завдання лікаря — розпізнати механізм розвитку тромбозу в конкретного пацієнта, позаяк знання етіологічного чинника дає змогу правильно вибрати стратегію і тактику лікування, його об'єм і тривалість, прогнозувати можливість розвитку рецидиву захворювання та проводити його профілактику. Обсяг діагностичної програми в кожному конкретному випадку визначають індивідуально, бо на сьогодні немає загальноприйнятого алгоритму обстеження хворих з ІВТ.

Статтю надруковано за підтримки
ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»

FPRN/10/UA/25.01.2013/7107

Література

1. Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з «антифосфоліпідним синдромом».
2. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— 345.— P. 165–169.
3. Ansell J., Hirsh J., Dalen J. et al. Managing oral anticoagulant therapy // *Chest.*— 2001.— 119.— P. 22S–38S.
4. Aschwanden M., Labs K.H., Jeanneret C. et al. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis // *J. Vasc. Surg.*— 1999.— 30.— P. 929–935.
5. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E. et al. Venous thromboembolism and cancer [published erratum appears in *Lancet*, 2000, 26.— 355.— 758] // *Lancet.*— 1998.— 351.— P. 1077–1080.
6. Bernardi E., Prandoni P., Lensing A.W. et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group // *BMJ.*— 1998.— 317.— P. 1037–1040.
7. Bertina R.M., Koelman B.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // *Nature.*— 1994.— 369.— P. 64–67.
8. Bona R.D., Hickey A.D., Wallace D.M. Efficacy and safety of oral anticoagulation in patient with cancer // *Thromb. Haemost.*— 1997.— Vol. 78.— P. 137–140.
9. Brandjes D.P., Buller H.R., Heijboer H. et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis // *Lancet.*— 1997.— 349.— P. 759–762.
10. Comp P.C., Nixon R.R., Cooper M.R. et al. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis // *J. Clin. Invest.*— 1984.— 74.— P. 2082–2088.
11. De Stefano V., Martinelli I., Mannucci P.M. et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— 341.— P. 801–806.
12. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— 338.— P. 409–415.
13. den Heijer M., Koster T., Blom H.J. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— 334.— P. 759–762.
14. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.
15. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // *Thromb. Diath. Haemorrh.*— 1965.— 13.— P. 516.
16. Ginsberg J.S., Hirsh J., Julian J. et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study // *Arch. Intern. Med.*— 2001.— 161.— P. 2105–2109.
17. Goldhaber S.Z. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism // *Baillieres Clin. Haematol.*— 1990.— 3.— P. 693–704.

18. Gould M.K., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— 130.— P. 800–809.
19. Green D., Hull R.D., Brant R., Pineo G.F. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin [letter] // *Lancet.*— 1992.— 339.— P. 1476.
20. Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. «The Study of Men Born in 1913» // *Arch. Intern. Med.*— 1997.— 157.— P. 1665–1670.
21. Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P. et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy // *Ann. Intern. Med.*— 1997.— 126.— P. 133–136.
22. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— 160.— P. 809–815.
23. Hettiarachchi R.J., Lok J., Prins M.H. et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis // *Cancer.*— 1998.— 83.— P. 180–185.
24. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety // *Chest.*— 2001.— 119.— P. 64S–94S.
25. Janes S., Ashford N. Use of a simplified clinical scoring system and D-dimer testing can reduce the requirement for radiology in the exclusion of deep vein thrombosis by over 20 % // *Br. J. Haematol.*— 2001.— 112.— P. 1079–1082.
26. Kahn S.R. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis // *J. Thromb. Thrombolysis.*— 2006.— 21.— P. 41–49.
27. Kearon C., Ginsberg J.S., Douketis J. et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing // *Ann. Intern. Med.*— 2001.— 135.— P. 108–111.
28. Kearon C., Julian J.A., Newman T.E., Ginsberg J.S. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— 128.— P. 663–677.
29. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— 332.— P. 993–997.
30. Klerk C.P., Smorenburg S.M., Otten H.M. et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— 23.— P. 2130–2135.
31. Kraaijenhagen R.A., Piovella F., Bernardi E. et al. The optimal diagnostic management strategy in patients with suspected deep vein thrombosis // *Thromb. Haemost.*— 2001. Presented at the International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting, Paris, France, July 6–12, 2001. Abstract 40.
32. Landefeld C.S., Beyth R.J. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention // *Am. J. Med.*— 1993.— 95.— P. 315–328.
33. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism // *J. Clin. Oncol.*— 2005.— 23.— P. 2123–2129.
34. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S., Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment // *Chest.*— 2001.— 119.— P. 108S–121S.
35. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration // *BMJ.*— 1998.— 316.— P. 894–898.
36. Margaglione M., Brancaccio V., Giuliani N. et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G- > A20210 gene variant // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— 129.— P. 89–93.
37. McCrae K.R. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment? // *Lupus.*— 1996.— 5.— P. 560–570.
38. Monreal M., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.*— 2004.— 2.— P. 876–881.
39. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.*— 2007.— 5.— P. 692–699.
40. Nieuwenhuis H.K., Albada J., Banga J.D., Sixma J.J. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin // *Blood.* 1991.— 78.— P. 2337–2343.
41. Nordstrom M., Lindblad B., Anderson H. et al. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study // *BMJ.*— 1994.— 308.— P. 891–894.
42. Piccoli A., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial // *J. Thromb. Haemost.*— 2004.— 2.— P. 884–889.
43. Pini M., Aiello S., Manotti C. et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis // *Thromb. Haemost.*— 1994.— 72.— P. 191–197.
44. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer // *Thromb. Haemost.* 1997.— Vol. 78.— P. 141–144.
45. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis // *Lancet.*— 1992.— 339.— P. 441–445.
46. Ridker P.M., Hennekens C.H., Selhub J. et al. Interrelation of hyperhomocyst (e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism // *Circulation.*— 1997.— 95.— P. 1777–1782.
47. Rosendaal F.R., Koster T., Vandenbroucke J.P., Reitsma P.H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) // *Blood.*— 1995.— 85.— P. 1504–1508.
48. Schweizer J., Kirch W., Koch R. et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2000.— 36.— P. 1336–1343.
49. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— 343.— P. 1846–1850.
50. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— 337.— P. 688–698.
51. Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J. et al. SimpliRED D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis // *Lancet.*— 1998.— 351.— P. 1405–1406.

Идиопатические тромбозы в хирургии

В.Г. Мишалов, В.М. Селюк, Л.Б. Малиновская, О.И. Войтович

В статье изложена одна из самых сложных и нерешенных проблем сосудистой патологии — проблема идиопатических тромбозов. Выявление этиологического фактора тромбоза и связанный с ним выбор стратегии и тактики последующего лечения влияют на качество и продолжительность жизни пациентов. Среди главных причин идиопатических тромбозов выделяют злокачественные новообразования и тромбофилию. Согласно факторам риска развития тромбоза, степени тяжести заболевания и наличия сопутствующей патологии больные делятся на четыре группы. У пациентов с идиопатическими тромбозами до настоящего времени не разработаны общепринятые стандарты лечения, профилактики и последующей диагностики этиологического фактора. Золотым стандартом в лечении острых тромбозов остается антикоагулянтная терапия, которая должна проводиться не менее 3 месяцев с учетом риска рецидива тромбоза и антикоагулянтно-связанных кровотечений, с последующим переходом на непрямые антикоагулянты.

Ключевые слова: идиопатический тромбоз, злокачественные новообразования, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистемия, D-димер, антикоагулянтная терапия.

Idiopathic thrombosis in surgery

V.G. Mishalov, V.M. Seliuk, L.B. Malynovska, O.I. Voitovych

The article describes one of the most complex and unresolved issues of vascular disease – a problem of idiopathic thromboses. Detection of etiological factor of thrombosis and associated choice of strategy and tactics of further treatment affect the quality and duration of patients' life. Cancer and thrombophilia are among the main causes of idiopathic thromboses. According to the risk of thrombosis, the degree of severity of the disease and the presence of concomitant disease the patients are divided into four groups. A common standard of treatment, prevention and subsequent diagnosis of the etiological factor has not yet been developed for patients with idiopathic thromboses. The «golden standard» in the treatment of acute thromboses is anticoagulant therapy of at least 3 months duration with consideration of risk of recurrent thrombosis and anticoagulant-related bleeding, and subsequent transition to indirect anticoagulants.

Key words: idiopathic thrombosis, cancer, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, D-dimer, anticoagulant therapy. □

ОГОЛОШЕННЯ

Шановні читачі!

Повідомляємо, що в мережі Інтернет почав роботу сайт
Асоціації кардіологів, серцевих та судинних хірургів м. Києва за адресою
www.cardiokiev.org