

ЧТО ТАКОЕ ТРОМБОФИЛИИ СЕГОДНЯ?

И.Н. Бокарев, Л.В. Попова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

В статье излагаются современное представление о тромбофилиях, их роли в возникновении артериальных и венозных тромбозов и предположения авторов о дальнейшем развитии этого вопроса.

Ключевые слова: тромбофилии; венозный тромбоз; артериальный тромбоз.

WHAT ARE THROMBOPHILIAS TO-DAY?

I.N. Bokarev, L.V. Popova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Modern concepts of thrombophilia, its role in pathogenesis of arterial and venous thrombosis are discussed. The author's view of further development of this issue is expounded.

Key words: thrombophilia; venous thrombosis; arterial thrombosis.

Проблема борьбы с тромбозами является наиболее актуальной для современного человека. От тромбозов сосудов ежегодно в мире погибает почти 25 млн человек. От артериального тромбоза, главными проявлениями которого служат инфаркт миокарда и ишемический инсульт, — более 18 млн, от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — 7 млн. По данным клиники Мейо, за последние 25 лет снижения количества ТЭЛА и венозных тромбозов (ВТ) нижних конечностей у мужчин не произошло, а частота данных заболеваний у женщин даже увеличилась.

На секции ТЭЛА обнаруживают в 7—16% случаев. В условиях многопрофильного стационара легочная эмболия наблюдается у 15—20 пациентов на 1000 лечившихся, и у 3—5 из них она является причиной гибели.

Частота венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) при беременности составляет 0,13—0,5 случая на 1000 беременных до родов и 0,61—1,5 случая на 1000 пациенток в послеродовой период. Около 16% нелеченых тромбозов глубоких вен нижних конечностей при беременности осложняются ТЭЛА, которая в 43—60% случаев развивается у женщин на 4—6-й неделе послеродового периода. Смертность от данной патологии во время родов составляет 2—5 случаев на 1000 родов.

В то же время истинную распространенность ТЭЛА и ВТ установить сложно, так как их клинические симптомы неспецифичны, а часто они вообще не имеют каких-либо клинических признаков.

Особая опасность внутрисосудистого образования тромбов заключается в том, что они обычно возникают внезапно. Около 50% больных с массивной ТЭЛА погибают в течение 30 мин от момента ее возникновения. Летальность среди пациентов с ТЭЛА, которые не получали лечения, составляет 30—40%. При этом больше 90% смертей встречается у тех больных, у которых эмболия не была диагностирована (Naes I.A. et al., 2007 г.). Однако в случаях своевременной диагностики и адекватной терапии данный показатель снижается до 8—10%.

Образование тромбов происходит в результате

сложного взаимодействия между эндотелием сосудов, тромбоцитами, факторами свертывания крови, естественными антикоагулянтами и фибринолитической системой крови.

До середины XIX века тромбоз был известен как «флебит», и в течение длительного времени эта болезнь рассматривается как следствие воспаления сосуда. Впервые стройная теория тромбообразования была предложена и экспериментально проверена немецким патологом Рудольфом Вирховым.

В период с 1846 по 1856 г. Р. Вирхов пришел к выводу о том, что на формирование внутрисосудистого тромба могут влиять как повреждение сосудистой стенки, так и замедление скорости кровотока и повышенная склонность крови к свертыванию. Повреждение сосудистой стенки в качестве первопричины тромбообразования при атеротромбозе сомнений не вызывает, в то время как причина венозного тромбоза до конца не выявлена.

При венозном тромбообразовании такой компонент, как повреждение сосудистой стенки, играет значительно меньшую роль, чем при формировании артериального тромба, так как в большинстве случаев венозная стенка остается интактной. Предполагают, что наиболее важным здесь является повышенная склонность крови больных к свертыванию, что получило название тромбофилии. Что же такое тромбофилия?

Сегодня каждый врач должен знать, что тромбофилия — это особенность организма, которая определяет его повышенную склонность к формированию внутрисосудистых тромбов в обычных ситуациях, при отсутствии иных заболеваний.

Подтверждение предположения о существовании тромбофилий произошло лишь в середине 70-х годов XX века. В 1965 г. норвежский исследователь Олаф Эгеберг (O. Egeberg) описал семью, члены которой имели наклонность к возникновению тромбозов в молодом возрасте [1]. Данная тенденция передавалась по наследству и проявлялась развитием тромбозов у многих членов семьи. Исследуя кровь лиц, страдавших тромбозами, О. Эгеберг, при помощи созданных У. Абильтгаардом антител, обнаружил у

данных людей резкое снижение уровня антитромбина III, который относится к группе естественных антикоагулянтов организма. Роль его заключается в ингибировании фактора Ха и тромбина и обеспечении антикоагулянтного действия гепарина.

Распространенность в популяции дефицита антитромбина составляет 1,0 на 5000 человек [2]. В настоящее время описано более 130 различных генетических мутаций. Среди больных с тромбоэмболическими осложнениями частота дефицита антитромбина III составляет 3—8%. Дефицит антитромбина III наследуется по аутосомно-доминантному типу. Большинство носителей этой патологии гетерозиготы, так как гомозиготы погибают очень рано от тромбоэмболических осложнений.

Через 15 лет была обнаружена вторая причина возможной тромбофилии — дефицит еще одного естественного антикоагулянта — протеина С (си). Это сделал американец Дж. Гриффин (Johnny Griffin), опубликовавший свое сообщение в 1981 г. [3]. Протеин С (си) относится к витамин К-зависимым белкам. Его функция заключается в инактивации факторов Va и VIIIa, активации фибринолиза путем связывания ингибиторов активаторов плазминогена, а также нарушении рецепторной структуры тромбоцитов и фактора X. Гомозиготный дефект данного белка несовместим с жизнью и приводит к гибели младенцев в первые дни жизни или даже еще внутриутробно.

Дефицит протеина С (си) выявляется у 1 из 200—500 человек [4]. В настоящее время описаны около 160 видов различных генетических аномалий, которые приводят к возникновению дефицита протеина С (си).

Гомозиготные носители дефицита протеина С (си), при которых уровень данного белка ниже 1% нежизнеспособны и погибают сразу после рождения или в утробе матери.

В 1984 г. Ч. Эсмон и П. Комп описали наследственное предрасположение к тромбозам в результате дефекта у пациентов протеина S, являющегося кофактором протеина С (си) [5]. В организме человека протеин S существует в двух видах: свободном и связанном. В крови он циркулирует в комплексе со связывающим его белком комплемента. Синтез этого белка также зависит от витамина К, а его недостаток часто приводит к развитию тромбозов. Гомозиготные формы дефицита протеина S, так же как и протеина С (си), несовместимы с жизнью. Дефицит протеина S встречается примерно у 1 из 500 человек [6]. Сейчас описано почти 200 различных мутаций, приводящих к дефициту данного белка. Относительный риск ВТ и рецидивирования ВТЭ аналогичен риску при дефиците протеина С (си). Передается дефект по аутосомно-доминантному типу.

В 1993 г. шведским ученым Бьерном Дальбеком описана семейная тромбофилия, причиной которой была неспособность крови пациента реагировать на активированный протеин С (си). Это происходило в результате генетического дефекта, отвечающего за формирование молекулы фактора V [7]. Данную тромбофилию назвали резистентность к активированному протеину С (Си) — АПСи-Р. Так как расшифровку дефектной молекулы фактора V, которая заключалась в замене аминокислоты аргинина на глутамин в 506-м положении, сделали в Лейдене, то заболевание стали называть «болезнь фактора V-Лейден» [8]. В настоящее время известно, что АПСи-Р является одной из самых распространенных форм тромбофилии. Она встречается у 20—64% больных идиопатическими ВТ. Распространенность данной мутации в популяции зависит от расы. Ее

частота среди здоровых лиц белой расы составляет 2—15%. Эта форма тромбофилии практически не обнаруживается у лиц монголоидной и негроидной рас. Наличие АПСи-Р повышает риск развития тромбозов у гетерозигот в 3—8 раз, у гомозигот — в 80—100 раз. Генетический дефект АПСи-Р может вызваться и иными причинами [9].

Следующим этапом учения о тромбофилиях было открытие в 1996 г. голландскими учеными мутации гена, ответственного за формирование молекулы протромбина. S. Roort и соавт. [10] обнаружили у больных нуклеотидную замену гуанина на аденин в позиции 20210A 11-й хромосомы в гене протромбина. Предполагается, что такая нуклеотидная замена приводит к увеличению стабильности мРНК протромбина и повышению эффективности ее трансляции. Распространенность данной мутации в популяции составляет 2—3%. При носительстве данного дефекта риск тромбообразования повышается в 3—5 раз. Мутация гена протромбина обычно встречается среди лиц европеоидной расы, чаще обнаруживается у жителей Средиземноморья и несколько реже — среди населения Северной Европы.

Существенным прогрессом в понимании развития повышенной склонности организма человека к тромбообразованию стало обнаружение связи между частотой тромбозов и уровнем гомоцистеина крови. С. Falcon, P. Mannucci (1994 г.), а затем M. den Heijer, H. Blom (1995) показали, что гипергомоцистеинемия повышает склонность к развитию тромбоза в 2,5 раза [11]. Известно, что гомоцистеин это сульфгидрильная аминокислота, возникающая в ходе метаболизма незаменимой аминокислоты метионина. Гомоцистеин обладает способностью блокировать кофактор протеина С (си) тромбомодулин, снижать активность протеинов С (си) и S, активировать факторы прокоагуляции V и VII, угнетать активность антитромбина, индуцировать активность тканевого фактора, блокировать действие тканевого активатора плазминогена, усиливать агрегацию тромбоцитов и рост эндотелиальных клеток, повышать активность фактора фон Виллебранда, снижать концентрацию собственного гепарина. Гипергомоцистеинемия влияет как на активацию прокоагулянтов, так и на подавление естественных антикоагулянтов.

На уровень гомоцистеина влияют возраст (повышается с возрастом), пол (более низкий у женщин в детородном возрасте, чем у мужчин, и увеличивается после наступления менопаузы), диета (потребление витаминов B₁₂, B₆ и фолиевой кислоты). Уровень гомоцистеина зависит от функции почек, курения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и чрезмерной физической нагрузки, употребления кофе и алкоголя. Генетической причиной повышения уровня гомоцистеина в крови является мутация в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) или в гене цистатионин-β-синтазы (ЦБС). Точечные мутации гена ЦБС приводят к образованию функционально неполноценного фермента со сниженной активностью на 50% и более. Генетические дефекты гена ЦБС наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Кроме того, у гомозигот по ЦБС-мутации отмечаются миопия, остеопороз, умственное отставание, склонность к тромбозам и раннему развитию атеросклероза.

В настоящее время в гене МТГФР выявлены 9 точечных мутаций. Наиболее значимая из них — замена С (лейцина) на Т (пролин) в положении 677. Наследуется данная мутация по аутосомно-рецессивному типу. Снижение активности МТГФР приводит к ряду нарушений в свертывающей системе крови.

Таблица 1. Зависимость частоты выявления генетического дефекта тромбофилии от открытия видов тромбофилии у лиц с ВТ

Годы открытия тромбофилии	Частота встречаемости тромбофилий при ВТЭ, %
До 1965 г.	0
1965 г. Антитромбин	Около 5
1981 г. Протеин С (си)	Около 10
1984 г. Протеин S	Около 10—12
1994 г. АПС-резистентность	Около 60
1996 г. Протромбин 20210	Около 80

Таблица 2. Распространенность тромбофилий в популяции [13—15]

Тромбофилия	Распространенность в популяции, %
Дефицит протеина С (си)	0,2
Дефицит протеина S	0,1
Дефицит антитромбина	0,02
Фактор V-Лейден	3—5
Протромбин 20210A	2

Данная форма тромбофилии является самой распространенной в популяции. Среди европейцев она обнаруживается у 5—15% населения. Важно отметить, что витаминотерапия способна в значительной мере нормализовать уровень гомоцистеина даже при наличии генетического дефекта [12].

Открытие склонностей к ВТЭ сыграло поистине революционную роль в учении о тромбофилиях, так как позволило выявить наличие предрасположенности к тромбозам более чем у половины лиц, страдающих ВТ или ТЭЛА.

Прогресс в понимании причин тромбообразования по мере выявления маркеров тромбофилий представлен в табл. 1.

К настоящему времени выявлено около 20 различных форм тромбофилии, которые могут вносить определенный вклад в развитие тромбозов. Роль многих из них продолжает изучаться, так как их истинное значение в тромбообразовании до конца не выяснено.

Голландский ученый F. Rosendaal выделяет следующие тромбофилии [6]: Сильные:

- дефицит антитромбина, протеина С (си), протеина S;
- мутация Лейден;
- протромбин 20210A;
- гомоцистеинурия;
- АФС.

Таблица 4. Частота рецидивов идиопатического ВТЭ при тромбофилиях [22]

Тромбофилия	Частота при первом ВТЭ	Относительный риск первого ВТЭ	Частота рецидивов ВТЭ	Относительный риск рецидива ВТЭ
Дефицит антитромбина	1—2	17,5	2—5	2,5
Дефицит протеина С (си)	2—5	11,5	5—10	2,5
Дефицит протеина S	1—3	32,4	5—10	2,5
Гетерозиготная мутация V-Лейден	12—20	4,3	40—50	1,3

Таблица 3. Риск развития ВТЭ при тромбофилиях [15, 16]

Тромбофилия	LETS (n = 948)	LITE (n = 21680)
Дефицит протеина С (си)	3,1	3,4
Дефицит протеина S	0,1	10
Дефицит антитромбина	5,0	Нет данных
Фактор V-Лейден	8,1	3,5
Фактор V-Лейден гомозигот.	80	24
Протромбин 20210A	2,8	1,9
Повышение уровня фактора:		
VIII	4,8	2,6
IX	2,8	Нет данных
VII	0,8	2,4
VII	2,2	Нет данных
V	1,3	1,2
Повышение уровня фибриногена	4,0	0,9
Гипергомоцистеинемия	2,5	1,5

Умеренные:

- высокий уровень факторов FVIII, FIX, FXI;
- высокий уровень протромбина;
- гипергомоцистеинемия;
- гиперфибриногенемия;
- фактор XIII val34Ieu.

Возможные:

- низкий уровень ингибитора пути тканевого фактора;
- высокий уровень ингибитора протеина С (си);
- высокий уровень TAFI;
- гипофибринолиз;
- дисфибриногенемия;
- не 0-группа крови;
- снижение уровня протеина Z и ингибитора Z-зависимой протеазы;
- высокий уровень фактора фактора Виллебранда (VWF).

Распространенность тромбофилий в популяции и относительный риск возникновения венозных тромбозов и ТЭЛА представлены в табл. 2—4.

Многие исследователи относят антифосфолипидный синдром (АФС) к тромбофилиям. Однако здесь много неясностей. Встречается данный синдром не так часто, как предполагают многие ученые. Обязательными критериями АФС, помимо сочетания объективно подтвержденных тромбозов с нарушениями беременности, являются следующие лабораторные критерии: выявление в крови антител к эпитопу Gly40-Arg43 первого домена β_2 -гликопротеина-I, выявление волчаночного антикоагулянта и нали-

чие антикардиолипиновых антител (типы IgG или IgM в средних или высоких титрах по методу ELISA). В то же время отсутствие антител к первому домену β_2 -гликопротеина-I (типов IgG или IgM) при наличии двух последних лабораторных показателей делают вероятность диагностики АФС проблематичной.

Проблемы тромбофилии активно изучаются. Однако многие вопросы остаются пока без ответа. До конца не ясно, когда тромбофилии проявят себя клинически. Почему одни лица живут всю жизнь и не имеют тромбов в венах, другие же страдают рецидивирующими тромбозами. В то же время при появлении других

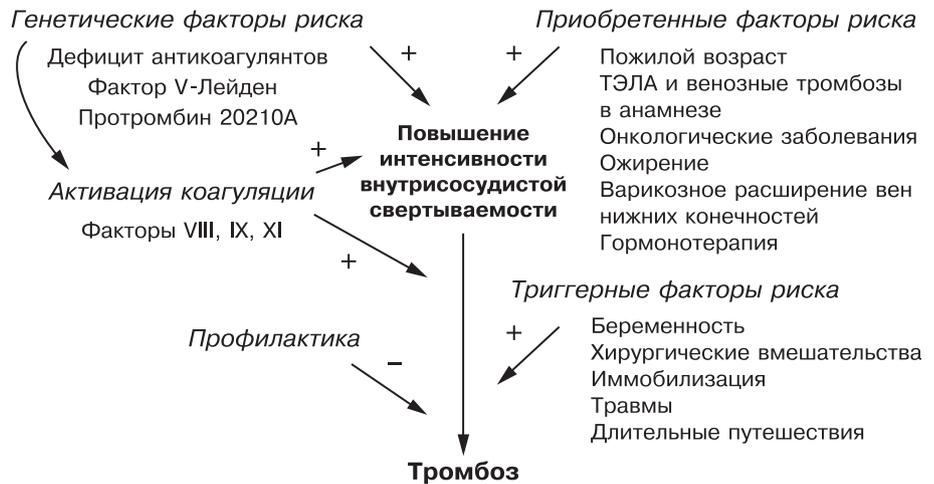


Рис. 1. Клиническое проявление тромбофилий.

Таблица 5. Риск развития венозного тромбоза при приеме оральных контрацептивов [20]

Тромбофилия	Риск тромбозов
Без приема ОКЦ	5—8 на 10 000
Прием ОКЦ без мутации	В первый год 30 на 10 000
Мутация фактора V-Лейден без приема ОКЦ	57 на 10 000
Мутация фактора V-Лейден при приеме ОКЦ	285 на 10 000

факторов риска ВТЭ у лиц, являющихся носителями тромбофилии, вероятность развития ВТЭ значительно возрастает. Возникновение тромбозов при наличии тромбофилии представлено на рис. 1.

Риск развития ВТЭ у лиц, являющихся носителями тромбофилий, значительно повышается при использовании оральных контрацептивов (ОКЦ). Первый случай тромботических осложнений на фоне ОКЦ был зарегистрирован уже через 2 года после начала их применения. В 1961 г. у медсестры, использовавшей ОКЦ для лечения эндометриоза, развилась ТЭЛА [16]. Через год зарегистрирован и первый артериальный тромбоз, который также развился на фоне приема ОКЦ [17, 18]. Исследование LETS показало, что на фоне тромбофилий риск развития ВТЭ повышается при использовании ОКЦ в 11 раз [19]. Особенно это ярко видно при носительстве мутации фактора V-Лейден (табл. 5).

Подобная тенденция наблюдается при применении гормональной заместительной терапии (ГЗТ).

Так назначение ГЗТ на фоне мутации фактора V-Лейден приводит к возрастанию риска ВТЭ до 900—1800 на 100 000 населения в год [21].

Проявление тромбофилий зависит от возраста пациента. Так, у детей проявляется дефицит естественных антикоагулянтов (протеинов C (си), S, антитромбина), в подростковом возрасте — те же мутации и комбинированные тромбофилии. У взрослых наибольшее значение имеют мутация фактора V-Лейден, протромбин 20210A, гетерозиготные формы и др. (рис. 2).

Таблица 6. Риск развития тромбозов артерий у пациентов с идиопатическим ВТЭ (D. Gree, 2009)

Тромбоз артерий	ВТЭ	ВТЭ отсутствует	Относительный риск (95% ДИ)
Атеротромбоз сонных артерий	72/153	48/150	2,3 (1,4–3,7)
Кальцификация в коронарных артериях	46/89	25/89	4,3 (1,9–10,1)
ОИМ	3,3 на 1000	3,0 на 1000	1,1 (0,91–1,34)
Инсульт	1118/18 087	3861/66 657	1,29 (1,21–1,38)
Не специфическая локализация	16/151	6/151	2,86 (1,07–7,62)

Несмотря на то что тромбофилии являются бесспорным фактором риска развития ВТ и ТЭЛА, роль ее в формировании тромбов в артериях продолжает активно изучаться. Так, D. Gree и соавт. в 2009 г. показали, что у лиц с идиопатическим ВТ риск артериальных тромбозов также выше (табл. 6). В то же

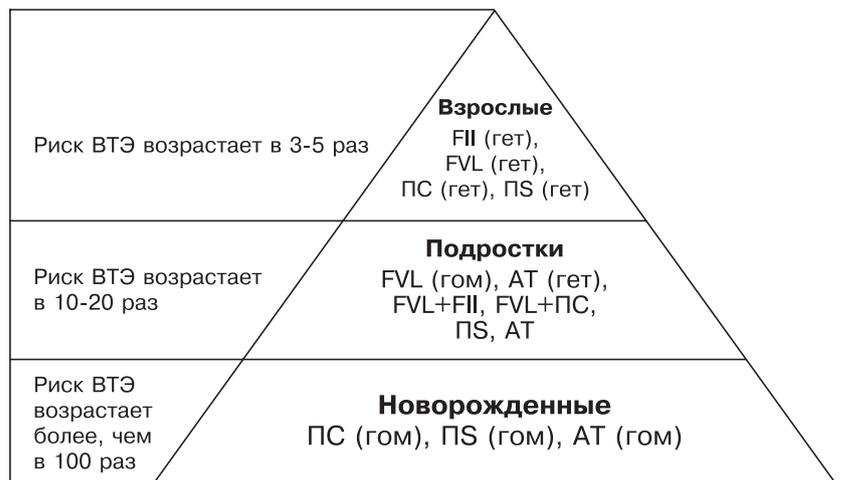


Рис. 2. Зависимость риска развития ВТЭ от возраста и типа тромбофилии. Гет — гетерозиготное носительство, гом — гомозиготное носительство, PC — дефицит протеина C (си), PS — дефицит протеина S, AT — дефицит антитромбина III, FVL — резистентность к активированному протеину C (си), FII — дефект протромбина 21210A.

Таблица 7. Атеротромбоз у лиц с тромбофилиями [31]

	Количество пациентов, n	Число тромбозов	ОИМ	Инсульт	Средний возраст проявления	Число ОИМ/инсультов на 1000 человек в год (95% ДИ)
Тромбофилии	622	24	15	9	48 (24—67)	1,7 (1,1—2,6)
Дефицит протеина С	150	5	5	3	48 (30—65)	1,5 (0,5—3,5)
Дефицит протеина S	111	4	3	1	48 (41—58)	1,8 (0,5—4,5)
Дефицит антитромбина	92	3	0	3	39 (29—49)	1,5 (0,3—4,3)
Фактор V-Лейден	208	10	9	1	52 (43—67)	2,1 (1,0—3,9)
Более 1 дефекта	61	2	1	1	38 (24—53)	1,4 (0,2—5,1)
Контроль	1125	5	5	0	58 (41—77)	0,2 (0,1—0,4)

время исследования CHS и ARIC (Neither the Cardiovascular Health Study nor the Atherosclerosis Risk in Communities, включали лиц старше 45 лет) данной связи не выявили [23, 24].

Риск артериальных тромбозов возрастает при наличии гипергомоцистеинемии [25], дефицита протеина С (си) [26], резистентности к АПС [27], дефицита протеина S [28], при повышении уровня фактора VIII, IX, XI [3, 29, 30] (табл. 7).

Исследование EPCOT также показало, что при наличии тромбофилий тромбозы артерий возникают более часто и в более молодом возрасте, чем при их отсутствии.

Наличие тромбофилий способствует увеличению тромбозов при новообразованиях [32] и при мерцательной аритмии [33].

Остается неясным, почему наличие факторов

риска первого тромбоза не прогнозирует их повторение? Каковы факторы возникновения рецидива? Имеющиеся на сегодня данные позволяют говорить о том, что наличие тромбофилии определяет риск развития первого эпизода тромбозов вен, но при этом не являются весомым фактором риска их рецидива [34].

Выявление тромбофилии не является абсолютным показанием к проведению профилактики тромбозов. Однако сочетание тромбофилии с факторами риска ВТЭ значительно увеличивает частоту развития венозных тромбозов и требует мероприятий, направленных на их предотвращение.

Врачу необходимо знать о наиболее часто встречающихся и значимых формах тромбофилии. Можно предполагать, истинная распространенность тромбофилии значительно превышает сегодняшние данные. Обнаружение новых тромбофилий предполагается.

Сведения об авторах:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного ф-та (на базе ГКБ № 20)

Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, проф. кафедры; зав. лаб. проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза, НИЦ; e-mail: bokarev@yandex.ru

Попова Людмила Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры; мл. науч. сотр. лаб. проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза, НИЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13: 516—30.
2. Tait R.C., Walker I.D., Perry D.J. et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br. J. Haematol.* 1994; 87: 106—12.
3. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S., Kleiss A.J., Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 1370—3.
4. Tait R.C., Walker I.D., Reitsma P.H. et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 87—93.
5. Schwarz H.P., Fischer M., Hopmeier P., Batard M.A., Griffin J.H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297—1300.
6. Rosendaal F.R. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 610—9.
7. Dahlback B. The discovery of activated protein C resistance. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 3—9.
8. Bertina R.M., Koelman R.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64—7.
9. Svensson P.J., Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 517—22.
10. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698—703.
11. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 292—9.
12. Frosst P., Blom H.J., Milos R., Goyette P. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 1995; 10: 111—3.
13. Koster T., Rosendaal F.R., Briet E. et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85: 2756—61.
14. Cushman M., Tsai A.W., White R.H. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am. J. Med.* 2004; 117(1): 19—25.
15. Jordan W.M. Pulmonary embolism. *Lancet.* 1961; 2: 1146—7. 2. Boyce J., Fawcett J.W., Noall E.W.P. Coronary thrombosis and Connoid. *Lancet.* 1963.
16. Lorentz I.T. Parietal lesion and Enavid. *Letter. B.M.J.* 1962; 2: 1191.
17. Boyce J., Fawcett J.W., Noall E.W.P. Coronary thrombosis and Connoid. *Lancet.* 1963; 1: 111.
18. Felix J.M. et al. Thrombosis and haemostasis 1997; 78(1): 631—635.
19. Vandembroucke J.P., Koster T., Brit E. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet.* 1994; 344: 1453—7.
20. Girolami A., Simioni P., Sartori M.T., Caenazzo A. Intra-cardial thrombosis with systemic and pulmonary embolism as main symptoms in a patient with protein S deficiency. *Blood Coag Fibrinol* 1992; 3: 485—8.
21. Robertson L., Langhorne P. et al. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 17—25.
22. Wu van 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; 4: 1903—8.

23. Reich L.M., Folsom A.R., Key N.S. et al. Prospective study of sub-clinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1909—13.
24. Ben Dridi M.F., Karoui S., Kastally R. et al. L'homocystinurie. *Arch. Fr. Pediatr.* 1988; 43: 41—4.
25. Girolami A., Prandoni P., Simioni P., Girolami B., Scarano L., Zanon E. The pathogenesis of venous thrombosis. *Haematologica.* 1995; 80 (suppl. 2): 25—35.
26. Barinagarrementeria F., Cante-Brito C., De La Perta A., Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke.* 1994; 25: 287—90.
27. Girolami A., Simioni P., Lazzaro A.R., Cordiano I. Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): a family study. *Thromb. Haemost.* 1989; 61: 144—7.
28. Folsom A.R. et al. The atherosclerosis risk in communities (ARIC), study Investigators. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 1829—36.
29. Zakai N.A., Katz R., Jenny N.S. et al. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 1128—35.
30. Doggen C.J.M., Rosendaal F.R., Meijers J.C.M. Levels of intrinsic coagulation factors and the risk of myocardial infarction among men: Opposite and synergistic effects of factors XI and XII. *Blood* 2006; 108: 4045—51.
31. Vossen C.Y., Rosendaal F.R. EPCOT Study Group. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4(4): 916—8.
32. Girolami A., Simioni P., Sartori M.T., Caenazzo A. Intra-cardial thrombosis with systemic and pulmonary embolism as main symptoms in a patient with protein S deficiency. *Blood. Coag. Fibrinol.* 1992; 3: 485—8.
33. Wu O., Robertson L., Langhorne P. et al. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) Study. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 17—25.
34. Vink R., Kraaijenhagen R.A., Levi M., Buller H.R. Individualized duration of oral anticoagulant therapy for deep vein thrombosis based on a decision model. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 2523—30.

Поступила 01.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-07-08

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ. ЧАСТЬ 2. ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова

ГБОУ ВПО «Пермская медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990 Пермь

В статье представлены дефиниция язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), обсуждаются терминологические проблемы, распространенность ЯК и БК в популяции, современные концепции этиологии и патогенеза, клинические проявления, осложнения и внекишечные (системные) поражения при ЯК и БК, а также классификация и современные методы диагностики.

Подробно представлены современные международные рекомендации по диагностике и дифференцированному лечению ЯК и БК, их осложнений и внекишечных поражений.

Ключевые слова: язвенный колит; болезнь Крона; этиология и патогенез; классификация; диагностика; лечение.

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE. MODERN VIEWS. PART 2. DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL THERAPY

Ya.S. Tsimmerman, I.Ya. Tsimmerman, Yu.I. Tretiakova

Ulcerative colitis and Crohn's disease E.A. Vagner Perm Medical Academy, Russia

Definitions of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are given, related terminological problems are discussed, the prevalence of UC and CD in the population is considered along with their etiology, pathogenesis, clinical symptoms, complications and extraintestinal (systemic) lesions. Classification and diagnostics of UC and CD are discussed with special reference to current international recommendations on their diagnostics and differential treatment, rejuvenation and extraintestinal lesions.

Key words: ulcerative colitis; Crohn's disease; etiology and pathogenesis; classification; diagnostics; treatment.

Диагностика. Своевременная диагностика язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) затруднена. В среднем эти заболевания диагностируют через $4,6 \pm 0,8$ года после их начала, что обусловлено неспецифичностью симптоматики и наличием ряда заболеваний, в той или иной степени имитирующих ЯК и БК.

Методы диагностики и лечения ЯК и БК были рассмотрены на конференциях European Crohn's and Colitis Organisation (ЕССО) в 2006 и 2008 гг. [1—3]. Эта организация, созданная в 2000 г., объединяет специалистов, изучающих ЯК и БК.

В диагностике ЯК и БК, помимо клинической симптоматики, которая была описана ранее, используют различные инструментальные и лабораторные методы

исследования, включая морфологическое изучение биопсийного материала.

Важнейшее значение в диагностике ЯК принадлежит эндоскопическим методам: ректороманоскопии и илеоколонофиброскопии с прицельной биопсией.

По выраженности визуальных эндоскопических изменений предлагают различать 4 степени ЯК.

I степень (минимальная): имеются воспалительный отек слизистой оболочки, полнокровие сосудов (пятнистая гиперемия), мелкоточечные геморрагии, легкая контактная кровоточивость.

II (умеренная) степень: помимо отека и гиперемии, отмечается выраженная контактная кровоточивость, определяются зернистые эрозии, сливные геморрагии, фибринозный налет.