

## СЛУЧАЙ ВЫСОКОЙ ОККЛЮЗИИ БРЮШНОЙ АОРТЫ НА ФОНЕ НАЛИЧИЯ МУТАЦИЙ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

*В.С. Аракелян\*, Н.А. Гидаспов, М.С. Джабаева*

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия), 121552, Москва, Российская Федерация

Описан случай хирургического лечения высокой окклюзии брюшной аорты, развившейся на фоне наличия мутаций факторов свертывания крови у пациента молодого возраста без признаков атеросклероза и нарушений ритма сердца. Учитывая молодой возраст пациента и особенности клинической картины заболевания, дополнительно к стандартному алгоритму пациенту проведено комплексное исследование на предмет наличия мутаций факторов свертывания и гипергомоцистеинемии. В результате анализа удалось верифицировать этиологию заболевания. Пациент успешно перенес операцию тромбэктомии из интерренального отдела аорты с аортобедренным протезированием. В послеоперационном периоде подобрана адекватная антикоагулянтная терапия для предотвращения рецидива тромбообразования.

**Ключевые слова:** окклюзия аорты; тромбоз аорты; тромбофилия.

*Для цитирования:* Анналы хирургии. 2014; 6: 57–60

## OCCLUSION OF INFRARENAL AORTA DUE TO THROMBOPHILIC DISORDERS AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA THROMBOSIS

*V.S. Arakelyan, N.A. Gidasпов, M.S. Dzhabaeva*

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow, Russian Federation

A case of surgical treatment of occlusion of infrarenal aorta due to disorders of thrombotic mutations in young patient without heart's rhythm disturbance and atherosclerosis is reported. The diagnosis was confirmed by ultrasound imaging and angiography of aorta. The thrombophilia screening were added to diagnostic algorithm. The patient were successful underwent thrombectomy from the interrenal part of aorta with the aortofemoral bypass grafting. The oral anticoagulants were prescribed in the early postoperative period to prevent the recurrence of the thrombosis.

**Key words:** occlusion of aorta; thrombosis of aorta; thrombophilia.

*Citation:* Annaly khirurgii. 2014; 6: 57–60. (In Russ.)

Окклюзия инфраренальной аорты составляет 3,0–8,5% окклюзивных заболеваний аортоподвздошного сегмента и является D-типом поражения по классификации TASC [1].

В большинстве случаев окклюзии аорты являются следствием хронического, как правило, атеросклеротического поражения аорты и артерий нижних конечностей [2].

Вместе с тем в литературе имеются указания на случаи возникновения острого тромбоза аорты у молодых пациентов без значимого атеросклеротического поражения сосудистой системы. В основном они рассматриваются как последствия кардиального тромбоэмболизма вследствие мерцательной аритмии, других эмболий из полостей сердца [3].

С начала 90-х годов прошлого века стали появляться работы, указывающие на нарушение коагуляционного статуса у пациентов с тромбозом аорты без признаков ее атеросклеротического поражения (аневризма, стенозирующие поражения аорты и артерий конечностей) [4]. В настоящее время большое значение в генезе подобных состояний отводится таким этиологическим факторам, как гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром и мутации факторов свертывания крови.

В этой связи нам кажется интересным клинический случай острого тромбоза аорты у молодого пациента с доказанным наличием мутаций факторов свертывания и гипергомоцистеинемии.

Мужчина, 41 года, поступил в стационар с жалобами на боли в нижних конечностях и в ягодич-

\*Аракелян Валерий Сергеевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением, e-mail: Valery Arakelyan@tochka.ru 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135.

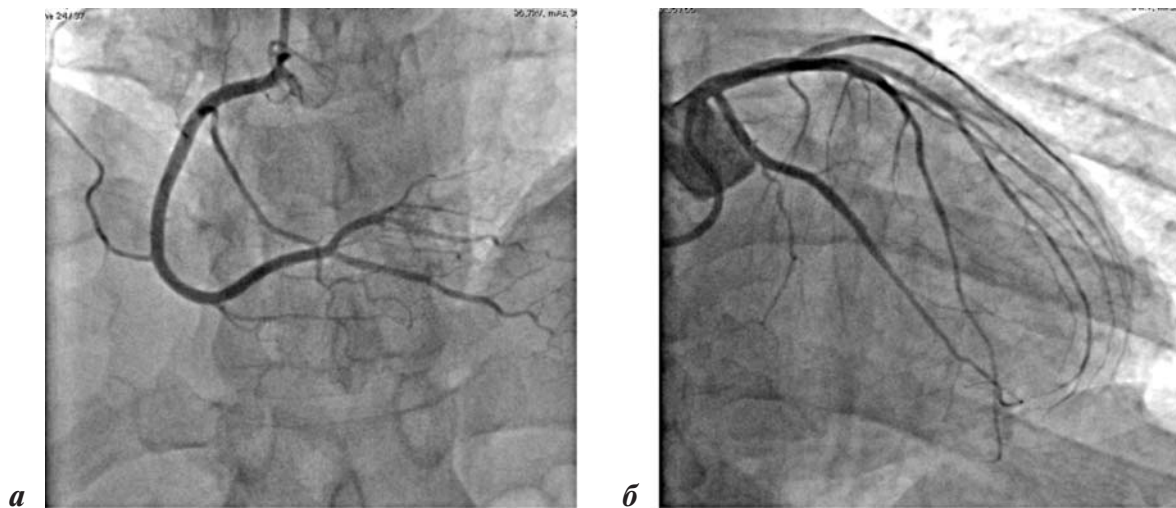


Рис. 1. Коронарограмма правой (а) и левой (б) коронарных артерий в прямой проекции. Коронарные артерии интактны

ных мышцах с обеих сторон, перемежающуюся хромоту через 100–150 м. Из анамнеза заболевания известно, что на фоне полного благополучия у пациента остро возникли боли и нарушение движений в правой нижней конечности. В последующем движения в правой конечности восстановились, однако с этого периода пациент стал отмечать наличие постоянных интенсивных болей в обеих нижних конечностях и ягодичных областях. Пациент амбулаторно получал консервативную терапию антиагрегантами, на фоне которой боли в покое регрессировали, но сохранялись при ходьбе более чем на 150 м. Из особенностей объективного статуса имело место отсутствие пульсации артерий нижних конечностей на всех уровнях с обеих сторон.

По данным УЗИ диагностированы окклюзия брюшной аорты, общих и наружных подвздошных артерий с обеих сторон. По данным ангиографии, коронарные артерии не имели гемодинамически значимых стенозов (рис. 1), брюшная аорта была окклюзирована в инфраренальном отделе (рис. 2).

Лабораторные показатели общего, биохимического анализа крови, стандартной коагулограммы и липидного профиля находились в пределах нормальных значений.

При проведении генетического исследования выявлены GA полиморфизм гена фактора V (лейденовская мутация), генотип 4G/4G ингибитора активатора плазминогена 1, генотип GA гена фибриногена, гетерозиготная мутация TC в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена интегрин бета-3, гомозиготная мутация TT в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Антитела к кардиолипину класса IgG и IgM не обнаружены, волчаночный антикоагулянт при скрининговом тесте составил 30,9 с при референсных значениях 31,0–44,0 с. Диагноз антифосфолипидного синдрома исключен. Концентрация гомоцистеина в крови соста-

вила 39,66 мкмоль/л (референсный интервал – 5,9–16,0 мкмоль/л).

В результате проведенного обследования был выставлен диагноз: тромбофилия (GA полиморфизм в гене V фактора, генотип 4G/4G ингибитора активатора плазминогена 1, генотип GA в гене фибриногена, гетерозиготная мутация TC в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена интегрин бета-3, гомозиготная мутация TT в гене метилентетрагидрофолатредуктазы), гипергомоцистеинемия, высокая окклюзия брюшной аорты, хроническая ишемия нижних конечностей 2Б ст., НК 0.

Учитывая наличие высокой окклюзии брюшной аорты, хроническую ишемию нижних конечностей, пациенту выполнена тромбэктомия из интра-ренального отдела брюшной аорты с аортобедренным бифуркационным протезированием 20–10–10 мм эксплантатом «Polythese». В 1-е су-



Рис. 2. Ангиограмма брюшного отдела аорты, прямая проекция. Окклюзия инфраренального отдела аорты

после операции пациент получал нефракционированный гепарин, со 2 сут – низкомолекулярный гепарин, с 5 сут к лечению были добавлены антагонисты витамина К с целевым значением МНО 2,0–2,5, препараты группы В и фолиевая кислота с целью снижения гомоцистеина крови. Через 10 дней после хирургического вмешательства на фоне приема препаратов гомоцистеин крови снизился до 12,4 мкмоль/л.

С развитием генных технологий большое внимание стало уделяться изучению генетических дефектов различных факторов свертывания крови. На начальном этапе исследование тромбофилий не носило массового характера, тесты на наличие генетической предрасположенности выполнялись пациентам с семейным анамнезом венозного тромбоза, женщинам с необъяснимыми выкидышами, молодым пациентам с инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе.

Наиболее распространенной в европейской популяции является лейденская мутация – мутация фактора V [5, 6], дефектного фактора, который является стойким к протеолитическому воздействию активированного протеина С. В нашем наблюдении имела место гетерозиготная мутация V фактора G1691A.

Важную роль в регуляции фибринолиза играет ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), который, накапливаясь в фибриновых сгустках, приводит к стабилизации сгустка и увеличению резистентности к фибринолизу. Вариант 4G/4G связан с наибольшей активностью PAI-1, вариант 5G/5G – с нормальной или низкой активностью [7]. У пациента была выявлена мутация в гене ингибиторе активации плазминогена PAI-1 с патологическим генотипом 4G/4G.

Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы, вследствие чего происходит агрегация тромбоцитов и образование тромба. В случае полиморфизма тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации, что ведет к увеличению риска инфаркта миокарда. Кроме того, наличие такого полиморфизма обуславливает низкую эффективность антиагрегантов [8]. В нашем клиническом примере была выявлена гетерозиготная форма полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена.

Ген фибриногена кодирует аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена. Из фибриногена образуется фибрин – основной компонент кровяного сгустка [9]. У нашего пациента отмечалось наличие патологического полиморфизма G455A в гене фибриногена, что ведет к гиперфибриногенемии.

Гиперфибриногенемия также вызывает гипергомоцистеинемия, интерес к которой возрос в последнее десятилетие в связи с высокой частотой

тромбообразования. Гомоцистеин угнетает несколько антикоагулянтных механизмов, опосредующих участие эндотелия в патологическом процессе, в результате чего умеренно повышенные уровни гомоцистеина могут привести к артериальному и венозному тромбозу [10].

Гипергомоцистеинемия может возникать при влиянии как приобретенных (возраст, пол и различные состояния, связанные с дефицитом витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты), так и наследственных факторов (генетические дефекты метилентетрагидрофолатредуктазы – МТГФР, цистатионсинтетазы и метионинсинтетазы) [11].

Мутация МТГФР обуславливает дефект витамин-В<sub>12</sub>-зависимого реметилирования гомоцистеина в метионин. У пациентов с генотипом Т/Т уровень гомоцистеина в крови на 25% выше, чем у лиц с С/С-генотипом [12]. В нашем исследовании была выявлена гипергомоцистеинемия и гомозиготное носительство мутации метилентетрагидрофолатредуктазы.

Таким образом, у пациентов с окклюзией брюшного отдела аорты без источников возможных эмболий и атеросклероза выявление мутаций факторов свертывания крови и гипергомоцистеинемии имеет большое значение в объяснении этиологии нарушений в свертывающей системе. В большинстве случаев показатели стандартной коагулограммы крови не отражают реальной картины нарушений гиперкоагуляции. Однако у пациентов молодого возраста с внезапным началом, отсутствием сопутствующей патологии выявление генетической предрасположенности к тромбообразованию позволяет прогнозировать риск рецидива тромбоза при отсутствии соответствующего лечения.

Несмотря на наличие или отсутствие мутаций факторов свертывания, пациентам показано хирургическое восстановление нормальной проходимости артериального русла. Однако выявление тромбофилий, их сочетание с антифосфолипидным синдромом или гипергомоцистеинемией заставляет пациентов находиться под длительным врачебным контролем, так как и результат хирургического лечения, и риск рецидива тромбообразования остаются высокими без проведения антикоагулянтной терапии.

Учитывая молодой возраст пациента, впервые выявленный эпизод тромбоза артериального бассейна, отсутствие патологии сердца, нарушений ритма и источников возможной эмболии, вероятно, основной причиной тромбообразования является наличие мутаций факторов свертывания крови и гипергомоцистеинемия.

#### Литература/References

1. Marrocco-Trishitta M.M., Bertoglio L., Tshomba Y., Kahlberg A., Marone E.M., Chiesa R. The best treatment of juxtarenal aortic occlusion is and will be open surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* (Torino). 2012; 53 (3): 307–12.

2. Treska V., Certík B., Cechura M., Moláček J., Sulc R., Houdek K. Leriche's syndrome. *Rozhl. Chir.* 2013; 92 (4): 190–3.
3. Riccioni G., Bucciarelli V., Bisceglia N., Totaro G., Scotti L., Aceto A. et al. Acute abdominal aortic thrombosis caused by paroxysmal atrial fibrillation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2013; 27 (2): 607–9.
4. Dossa C.D., Shepard A.D., Reddy D.J., Jones C.M., Elliott J.P., Smith R.F. et al. Acute aortic occlusion. A 40-year experience. *Arch. Surg.* 1994; 129 (6): 603–7.
5. Bertina, R.M. Koeleman B.P.C., Koster T., Rosendaal F.R., Dirven R.J., de Ronde H. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein. *Nature.* 1994; 369: 64–7.
6. Incalcaterra E., Hoffmann E., Averna M.R., Caimi G. Genetic risk factors in myocardial infarction at young age. *Minerva Cardioangiol.* 2004; 52 (4): 287–312.
7. Agirbasli M. Pivotal role of plasminogen-activator inhibitor 1 in vascular disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59 (1): 102–6.
8. Xu Z.H., Jiao J.R., Yang R., Luo B.Y., Wang X.F., Wu F. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40 (1): 282–92.
9. Mannucci P.M., Mari D., Merati G., Peyvandi F., Tagliabue L., Sacchi E. et al. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. A study in centenarians. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (4): 755–9.
10. Harpel P.C., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J. Nutr.* 1996; 126 (4): 1285–9.
11. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR). *Thromb. Haemost.* 1997; 78 (1): 523–6.
12. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003; 3 (5): 334–40.

Поступила 01.07.2014