

ТРОМБОЗЫ РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ТРОМБОФИЛИЯ

Макацария А.Д., Акиньшина С.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: тромбозы редких локализаций (тромбоз печеночных вен, селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, головного мозга, воротной вены, подмышечной и подключичной вен) являются угрожающей жизни патологией, которая часто остается нераспознанной. Наиболее часто тромбозы атипичных локализаций развиваются у лиц с наследственными дефектами гемостаза – генетической тромбофилией. Возникновению тромбозов редких локализаций часто сопутствуют приобретенные аномалии гемостаза, к которым относят антифосфолипидный синдром, гиперкоагуляцию на фоне беременности, приема ОК, в условиях гиперстимуляции яичников в программах ЭКО, при онкологических заболеваниях. При выявлении тромбоза редких локализаций необходим скрининг на наличие наследственных форм тромбофилии и антифосфолипидного синдрома и своевременное назначение антикоагулянтной терапии. Анализ на генетические и приобретенные аномалии гемостаза позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии и обязательной антикоагулянтной профилактике в ситуациях, связанных с высоким риском тромбозомболических осложнений (беременность, оперативные вмешательства).

Ключевые слова: тромбозы атипичных локализаций, генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром, антикоагулянтная терапия, беременность.

Введение

Важной проблемой в акушерско-гинекологической практике являются тромбозы редких локализаций, такие как тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-

Киари), селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, головного мозга, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Такие тромбозы являются очень серьезной патологией, которая часто остается нераспознанной и диагностируется только на аутопсии. Симптомы этих угрожающих состояний в большинстве своем неспецифичны.

Ключевую роль в патогенезе тромбозов редкой локализации играют наследственные тромбофилии. При этом тромбофилия обнаруживается у 75% пациентов. Тромбозы редких локализаций развиваются у 25% пациентов с дефицитом антитромбина III. При наличии наследственных тромбофилий риск тромбоза мезентериальных вен повышается в 100 раз. Так, в общей популяции тромбоз данной локализации является крайне редкой патологией (0,01%, по данным аутопсий у пациентов хирургического стационара), тогда как у пациентов с дефицитом антитромбина III мезентериальный тромбоз развивается в 10% случаев, при дефиците протеина С – в 6%, а при дефиците протеина S – в 4% случаев. Наследственные и приобретенные тромбофилии играют важную роль в патогенезе тромбоза вен сетчатки. Антифосфолипидный синдром (АФС) выявляется до 50% случаев у пациентов с тромбозом данной локализации. При наличии мутации FV Leiden риск тромбоза сетчатки повышается в 6 раз, а при наличии мутации протромбина G20210A – в 8 раз [23]. Установлено, что тромбозы редких локализаций в 50% случаев возникают спонтанно у пациентов с тромбофилическими состояниями, в остальных случаях, помимо наследственной тромбофилии, в возникновении тромбоза играют роль приобретенные факторы (беременность, прием оральных контрацептивов (ОК), воспаление) [23]. Тромбозы почечных вен наиболее часто развиваются у пациентов с нефротическим синдромом, что, возможно, связано с возникновением приобретенного тромбофилического состояния вследствие потери AT III и PS

Список сокращений

APC – активированный протеин С; АФС – антифосфолипидный синдром; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; ОК – оральные контрацептивы; ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

с мочой при массивной протеинурии. Тромбоз почечных вен развивается у 30-50% пациентов с хроническим нефротическим синдромом, при этом в 20-30% тромбоз почечной вены осложняется тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), которая клинически проявляется лишь в 5% случаев. Тромбоз селезеночной вены наиболее часто выявляется у пациентов с панкреатитом, раком поджелудочной железы, а также операциями на брюшной полости, после травмы живота, у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, а также после спленэктомии по поводу иммунной тромбоцитопенической пурпуры, особенно при ее сочетании с АФС. Тромбоз воротной вены наиболее часто развивается при циррозе печени вследствие стаза крови в системе воротной вены, после склеротерапии варикозно расширенных вен пищевода. Тромбоз воротной вены развивается у 30% пациентов с миелопролиферативными заболеваниями при отсутствии адекватной профилактики с применением антикоагулянтов [23]. Открытие и детальное изучение тромбофилических состояний, а также все более широкое применение КТ и МРТ позволяет на сегодняшний день проводить своевременную диагностику тромботических осложнений редкой локализации. Далее приведены ключевые положения, касающиеся *тромбоза атипичных локализаций*.

- Тромбофилия является причиной тромбозов редких локализаций более чем в 75% случаев, что свидетельствует о необходимости обязательного обследования пациентов с тромбозами атипичных локализаций на предмет наследственных и приобретенных тромбофилических состояний.
- У 25% пациентов с тромбофилией развивается хотя бы один случай тромбоза необычной локализации в течение жизни.
- У пациентов с тромбозами необычных локализаций и тромбофилией характерен пожизненный повышенный риск развития тромбоза глубоких вен, ТЭЛА, а также тромботического поражения других органов.
- Важнейшей причиной тромбозов атипичных локализаций являются злокачественные опухоли, причем тромбоз может быть их первым и единственным проявлением. Таким образом, больным с тромбозами атипичных локализаций показан онкопоиск, в т.ч. обследование на мутацию Янус-киназы 2 (JAK2), ассоциированной с миелопролиферативными заболеваниями.
- Важнейшими факторами риска тромбозов необычных локализаций является беременность, роды, послеродовый период, прием оральных контрацептивов и синдром гиперстимуляции яичников.
- Тромбозы необычных локализаций являются важной причиной заболеваемости и характеризуются высокой летальностью при несвоевременном установлении диагноза и позднем начале терапии.
- Ключевую роль в лечении тромбозов редких локализаций играет антикоагулянтная терапия.

Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари)

Тромбоз печеночных вен был впервые описан английским врачом Budd в 1845 г. и австралийским патологоанатомом Chiari, который описал 10 случаев тромбоза печеночных вен. W. Osler в 1879 г. описал

случай облитерации нижней полой вены вследствие фибротического стеноза устьев печеночных вен. В настоящее время синдром Бадда-Киари определяют как обструкцию венозного печеночного кровотока от уровня печеночных вен и проксимальнее до места впадения нижней полой вены в правое предсердие. Синдром Бадда-Киари также разделяют на первичный, т.е. обусловленный тромбозом, и вторичный, связанный с внешней компрессией в условиях доброкачественных или злокачественных новообразований. По уровню окклюзии синдром Бадда-Киари разделяют на окклюзию мелких печеночных вен, крупных печеночных вен и нижнюю окклюзию полой вены.

Этиология. Тромбоз печеночных вен – это патология, ключевым звеном которой является состояние гиперкоагуляции, обусловленное тромбофилией. Так, по данным последнего исследования, тромбофилия была обнаружена у 84% пациентов с синдромом Бадда-Киари [32]. Однако для развития тромбоза печеночных вен часто требуется дополнительный провоцирующий фактор. Наибольший риск развития тромбоза печеночных вен наблюдается при беременности, приеме ОК, при наличии воспаления. Еще до открытия мутации FV Leiden и мутации протромбина G20210A Valla D. и соавт. (1987) показали, что в 30% случаев синдром Бадда-Киари развивается на фоне онкологических заболеваний (например, истинной полицитемии), а у 10% выявляется ночная пароксизмальная гемоглобинурия, которая в общей популяции встречается чрезвычайно редко [38]. Тромбоз печеночных вен также может быть первым проявлением миелопролиферативного заболевания, которое может проявить себя клинически лишь через несколько лет. Было показано, что мутация JAK2, которая считается чувствительным и специфичным маркером миелопролиферативных заболеваний, обнаруживается у 40-60% пациентов с синдромом Бадда-Киари [12]. В качестве причин тромбообразования у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями называют повышенную активность тромбоцитов и лейкоцитов, а также нарушения в плазменном звене гемостаза, однако, первоначально вследствие разных причин (например, гиперспленизм, геморрагический синдром, дефицит железа) формула крови у больных с миелопролиферативным заболеванием и тромбозом печеночных вен может оставаться нормальной. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с синдромом Бадда-Киари является обязательным тестирование на мутацию JAK2.

Важнейшей причиной синдрома Бадда-Киари является АФС, который обнаруживается у 15-30% пациентов с тромбозом печеночных вен, и наследственные тромбофилии, которые выявляются в 30% случаев [20]. В настоящее время приобретенные или наследственные тромбофилические состояния выявляются у 75% пациентов с синдромом Бадда-Киари [33]. Риск развития синдрома Бадда-Киари также может повышаться в условиях состояния гиперкоагуляции, обус-

ловленного беременностью [20]. Синдром Бадда-Киари может развиваться у пациентов с дефицитом антикоагулянтов как наследственного характера (дефицит протеина C, S, антитромбина III, резистентность к активированному протеину C (APC) при мутации FV Leiden), так и приобретенного (выраженная протеинурия при нефротическом синдроме, ведущая к потере AT III, резистентность к APC в условиях АФС). По данным Valla DC (2002), у пациентов с синдромом Бадда-Киари мутация FV Leiden была выявлена у 25-30%, дефицит протеина C – у 20%, а комбинированные тромбофилические дефекты – у 25% пациентов, кроме того, 55% пациенток женского пола в этой когорте больных использовали оральные контрацептивы [38]. Повышение риска развития тромбоза печеночных вен при приеме ОК также может быть связано с наличием фоновых аномалий гемостаза.

Другими причинами развития синдрома Бадда-Киари могут быть травмы, злокачественные новообразования (например, инвазия первичных и метастатических опухолей печени, обструкция нижней полой вены при раке надпочечников или почек), нарушение венозного оттока от печени при миксоте правого предсердия [1]. Причиной обструкции нижней полой вены могут также быть соединительные мембраны в ее просвете выше места впадения печеночных вен.

Клинические проявления. Наиболее характерна триада симптомов: острая боль в животе (82%), внезапное резкое увеличение печени (86%), асцит (100%), возможно повышение уровня печеночных ферментов. Возможно как злокачественное течение заболевания с быстрым развитием печеночной недостаточности и энцефалопатии (5% случаев), так и медленно прогрессирующее течение, сходное с циррозом. При остром течении (примерно 20% случаев) состояние больного тяжелое, развиваются резкие боли в животе, рвота, увеличение печени, асцит и умеренная желтуха. При таком остром течении процесса коллатеральный кровоток формироваться не успевает. В последующем велика вероятность присоединения печеночной энцефалопатии и летального исхода. При этом печень подвергается выраженным некротическим изменениям, что сопровождается значительным повышением уровней печеночных ферментов.

При хроническом течении (примерно 60% случаев) отмечаются боли в правом подреберье, увеличение печени, наблюдается умеренное повышение уровней печеночных ферментов. Постепенно развивается асцит, вследствие развития портальной гипертензии увеличивается селезенка, увеличивается хвостатая доля печени, которая пальпируется в эпигастрии. Однако при медленном течении процесса обычно успевают сформироваться коллатерали. Возможно и бессимптомное течение (примерно 15% случаев). При этом признаки нарушения кровотока выявляются случайно при УЗИ, а увеличение печени, асцит и боли в животе отсутствуют.

Диагностика. Синдром Бадда-Киари необходимо всегда исключать у пациентов с необъяснимыми острыми и хроническими заболеваниями печени. Точный диагноз в 75% случаев возможно установить при помощи УЗИ, а наиболее точным методом диагностики является МРТ. При УЗИ в острой стадии выявляется гипэхогенность ткани печени, наличие асцита. При доплеровском картировании выявляется нарушение кровотока в печеночных венах, нижней полой вене, воротной вене: отсутствие кровотока, его турбулентность, ретроградное направление. При хронической форме печень гиперэхогенна, архитектура печеночных вен нарушена, выявляется гипертрофия хвостатой доли и сдавление нижней полой вены.

При компьютерной томографии печень увеличена, пониженной плотности, с повышенной плотностью хвостатой доли по сравнению с окружающей паренхимой с низким кровоснабжением; после введения контраста наблюдается его неоднородное распределение («пятнистость»), что связано с нарушениями портального кровотока [1].

При биохимическом исследовании выявляется небольшая гипербилирубинемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, особенно при наличии обструкции воротной вены. Уровень альбумина в асцитической жидкости обычно меньше, чем при циррозе печени.

В качестве дополнительных методов могут использоваться:

- печеночная венография (выявляет участок узких непроходимых печеночных вен с развитой коллатералью извитых печеночных вен вокруг этой области);
- нижняя кавография (при этом катетер водится через правое предсердие или бедренную вену; измеряется давление в нижней полой вене);
- селективная целиакография;
- биопсия печени, которая позволяет выявить тромбоз мелких ветвей печеночных вен даже когда оказываются бессильными визуализирующие методики.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз проводится при сердечной недостаточности, констриктивном перикардите, миксоте предсердий, тромбозе воротной вены (при этом отсутствует желтуха и выраженное увеличение печени), тромбозе нижней полой вены (определяется расширение вен брюшной стенки без выраженного асцита), тромбозе почечной вены (характерна протеинурия) [1].

Лечение. Начальной целью лечения является восстановление кровотока по печеночным венам. В остром периоде проводится антикоагулянтная терапия с применением нефракционированного гепарина (НГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ), в дальнейшем рекомендуется длительный прием варфарина с целью профилактики локальных рецидивов и системных тромбозов других локализаций. Хотя до конца эффективность тромболитической терапии не

известна, в настоящее время существует много сторонников агрессивной тромболитической терапии как местной, так и системной [24]. При проведении антикоагулянтной терапии частота реканализаций составляет 45% [6]. Для ликвидации асцита назначаются диуретики, при необходимости – парацетез. При хронической форме назначается симптоматическая терапия: диуретики, эффективность которых со временем снижается, возможно наложение портокавальных анастомов. Повышение давления в нижней полой вене вследствие ее сдавления увеличенной хвостатой долей печени служит показанием к установке стента. При неэффективности других методов лечения последним методом спасения больного остается трансплантация печени. В остром периоде возможно проведение трансъюгулярного внутривенного портокавального шунтирования с помощью стентов [36]. В условиях ограниченного по протяженности стеноза применяется также баллонная ангиопластика и установка стентов в печеночные вены и нижнюю полую вену.

Прогноз. При ранней диагностике этого состояния и при поражении на уровне мелких печеночных вен прогноз благоприятный, при обструкции более крупных вен летальность составляет 30%, а при тромбозе основных стволов печеночных вен и нижней полой вены – 69% [43]. При хронической форме продолжительность жизни определяется скоростью развития печеночной недостаточности. В настоящее время суммарная общая 10-летняя выживаемость составляет 75%.

Далее описана краткая характеристика *тромбоза печеночных вен*.

- Клинические проявления разнообразны и могут характеризоваться фульминантным, острым, подострым, хроническим течением и бессимптомным течением.
- Тромбоз печеночных вен часто ассоциирован с наследственными и приобретенными состояниями гиперкоагуляции, включая генетическую тромбофилию, антифосфолипидный синдром, эссенциальный тромбоцитоз, пароксизмальную ночную гемоглобинурию.
- В значительном проценте случаев выявляется мутация JAK2.
- Прогноз значительно улучшается при раннем начале антикоагулянтной терапии.

Тромбоз яичниковых вен

Тромбоз яичниковых вен является чрезвычайно редкой патологией и встречается практически исключительно в послеродовом периоде. Описан тромбоз яичниковых вен у женщин с онкологическими заболеваниями. В проспективном исследовании A. Witlin и соавт. (1995) было показано, что в течение 10 лет лишь у 11 женщин из 77000 в послеродовом периоде развился тромбоз яичниковых вен (0,01%) [41]. Интересно, что во всех описанных случаях тромбоз яичниковых вен развивался именно после родоразрешения через естественные родовые пути. При отсутствии лечения летальность может достигать 50%.

Клиническая картина. Ведущими симптомами тромбоза яичниковых вен являются боли внизу живота (распространяющиеся в пах), боли при надавливании на область яичников, лихорадка, лейкоцитоз. В большинстве случаев указанные симптомы развиваются на 7-13-й день после родов. Клинически диагноз удается поставить лишь в 15% случаев; диагноз обычно ставится лишь во время или после операции [35].

В 90% случаев тромбоз яичниковой вены наблюдается с правой стороны. Это связано со сдавлением правой яичниковой артерии беременной маткой, что обусловлено физиологической ротацией матки вправо. Кроме того, развитию тромбоза правой яичниковой вены способствует антеградное направление кровотока в ней в послеродовом периоде, тогда как в левой яичниковой вене направление кровотока ретроградное. При беременности диаметр яичниковых вен увеличивается в 3 раза, а кровотоков в них увеличивается в 60 раз. После родов яичниковые вены спадаются, что приводит к развитию коллапса этих вен и стазу (первый компонент триады Вирхова). Кроме того, после родов в течение 6 нед. сохраняется свойственное для беременности состояние гиперкоагуляции, которое достигает максимума на 4-й день после родоразрешения. Что касается третьего компонента триады Вирхова, то фактором риска тромбоза яичниковой вены является воспалительный процесс (как местное воспаление в этой области, так и септические процессы). Редким осложнением яичниковых вен является обструкция правого мочеточника. Причиной этого осложнения является следующее: правая яичниковая вена длиннее левой и перед впадением в нижнюю полую вену на уровне L4 пересекает спереди мочеточник; левая яичниковая вена с мочеточником не перекрещивается.

Наряду с асептическим тромбозом вен яичников, который может наблюдаться во время беременности и редко – в послеродовом периоде, послеродовый тромбоз флебит овариальных вен, сопровождающийся лихорадкой (септический тромбоз флебит тазовых вен), представляет особую форму тромбоземболических заболеваний. Его развитию способствуют осложненные роды, бактериальные инфекции и эндометрит.

Факторы риска. Факторами риска тромбоза яичниковых вен являются роды, кесарево сечение, большое число родов в анамнезе, инфекционные осложнения (например, инфицирование стрептококком группы А или В, тромбоз флебиты), болезнь Крона, злокачественные новообразования. Одной из наиболее частых причин тромбоза яичниковых вен является инфицирование стрептококком группы В во влагалище/эндометрии. Кроме того, факторами риска развития тромбоза яичниковых вен являются системная красная волчанка, АФС, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гипергомоцистеинемия, дефицит протеинов С и S, гепарин-индуцированная тромбоцитопения [4]. По данным исследования случай-контроль Salomon O. и соавт. (1999), в 11 из 22 случаев у женщин с тромбозом

яичниковых вен были выявлены генетические тромбофилии. Описано возникновение тромбоза яичниковых вен у женщин с АФС [7].

Диагностика. Существенную помощь в диагностике тромбоза яичниковых вен оказывают такие методы исследования, как УЗИ, КТ, МРТ. Их чувствительность и специфичность составляет соответственно 50 и 90%, 100 и 99% и 92 и 100% [37].

Дифференциальный диагноз. Прежде всего, тромбоз яичниковой вены приходится дифференцировать с эндометритом, аппендицитом, мочекаменной болезнью, пиелонефритом, перекрутом кисты яичника, абсцессом яичника, тромбозом почечных вен. При этом в большинстве случаев назначаются антибиотики, однако на фоне их приема не наблюдается снижения температуры и улучшения самочувствия.

Осложнения тромбоза яичниковых вен могут быть следующими:

- распространение тромба на нижнюю полую вену, почечные вены, подвздошные вены;
- тромбоэмболия (3-33%), при этом летальность составляет 4%, септические эмболы (потенциально фатальное осложнение) [9];
- полиорганная недостаточность;
- острая обструкция мочеточника;
- увеличение риска инфаркта яичника.

Лечение. Ранее в качестве метода лечения тромбоза яичниковых вен применялось лигирование пораженного сосуда или нижней полой вены; пациентке рекомендовался постельный режим. Летальность при такой тактике составляла 15%. На сегодня предпочтение отдается консервативному ведению с применением антикоагулянтов. Применение антикоагулянтов позволило снизить летальность у пациенток с тромбозом яичниковых вен с 25% (без лечения) до 5% и менее [4]. В остром периоде назначается НМГ, затем на длительное время назначаются непрямые антикоагулянты (минимум 3 мес.). Длительность приема непрямых антикоагулянтов должна определяться на основе выявленных у пациентки дефектов системы гемостаза (в течение года при АФС, неопределенно долго при сочетании АФС с тромбогенными генетическими тромбофилиями (например, гомозиготными формами мутаций FV Leiden, протромбина G20210A). Наряду с антикоагуляцией необходима адекватная антибиотикотерапия. Обычно бывает достаточно курса антибиотикотерапии в течение 7-10 дней. Перед назначением антибиотиков целесообразно взять посев из влагалища, что поможет выявить наличие стрептококковой инфекции. Если эти методы не дают результата, необходима хирургическая санация очага сепсиса.

По последним данным, применение НМГ является эффективным методом лечения тромбоза яичниковых вен [10]. Есть данные об успешном применении тромболитической терапии. Оперативное лечение (установка кава-фильтра, чрескожная эмболизация яичниковой вен по УЗИ-контролем, лигирование яичниковой вены) возможно лишь при противопока-

заниях к назначению антикоагулянтов, рецидивирующих ТЭЛА, несмотря на лечение, наличие флотирующего тромба.

Далее представлена основная клиническая характеристика *тромбоза яичниковых вен*.

- Лихорадка, правосторонняя боль в животе, лейкоцитоз, сохранение симптомов, несмотря на антибактериальную терапию.
- Частое осложнение септического тромбофлебита.
- Наиболее часто тромбоз яичниковой вены возникает в послеродовом периоде.

Мезентериальный тромбоз

Тромбоз мезентериальных вен является более редким явлением, чем тромбоз в системе мезентериальных артерий, и значительно отличается по своим проявлениям. Хотя тромбоз мезентериальных вен и редко встречается в общей популяции (0,06% случаев госпитализации в хирургический стационар), он занимает третье место после ТЭЛА и тромбоза нижних конечностей. Артериальный тромбоз обычно развивается у пожилых пациентов, нередко страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом, проявляется симптомами острого живота и фульминантным развитием ишемии и некроза органов брюшной полости, кровоснабжаемых системой верхней и нижней брыжеечной артерии. Клинические симптомы же тромбоза верхней и нижней брыжеечной артерии обычно носят подострый характер и нарастают постепенно. Точная диагностика тромбоза мезентериальных вен стала возможна только после внедрения компьютерной томографии и МРТ с контрастированием. При этом выявляется расширенная вена с дефектом контрастирования, возможно выявление утолщенной и отечной стенки кишки. Одновременно в 65-70% случаев выявляется тромбоз внепеченочного отдела воротной вены [32].

Патогенез

Первые предположения о патогенезе были выдвинуты еще в 1985 г., когда Delatour в журнале «Анналы хирургии» описал фатальный случай тромбоза мезентериальных вен после плановой спленэктомии у пациента с миелопролиферативным заболеванием, а Elliot сообщил об успешно проведенной резекции кишечника у больного с мезентериальным тромбозом, при этом интраоперационно был обнаружен билатеральный тромбоз бедренных артерий и тромбоз воротной вены. На основании этих описаний был сделан вывод о том, что тромбоз мезентериальных вен может развиваться на фоне исходно имеющегося состояния гиперкоагуляции. Несмотря на крайне редкую частоту в общей популяции, риск тромбоза мезентериальных вен возрастает более чем в 100 раз при дефиците естественных антикоагулянтов. По данным V. De Stefano (1994), тромбоз мезентериальных вен развивается у 10% пациентов с дефицитом антитромбина 3, у 6% пациентов с дефицитом протеина С и у 4% паци-

ентов с дефицитом протеина S [13]. По данным J. Pabinger и B. Schneider, у 80% пациентов с тромбозом мезентериальных вен и тромбофилией развивается ТЭЛА или ТГВ (1996) [34]. По данным других исследователей, протромботический статус удалось подтвердить у 80% пациентов с тромбозом мезентериальных вен, при этом мутация FV Leiden выявлялась у 18-25%, мутация протромбина G20210A – у 25-45%, более чем в трети случаев выявлялись комбинированные дефекты системы гемостаза [3,5]. В описанной серии случаев тромбофилия была выявлена у 67% пациентов с тромбозом мезентериальных вен, при этом провоцирующим фактором стало оперативное вмешательство у 25% пациентов, онкологические заболевания – у 24% и прием оральных контрацептивов – в 6% случаев [32]. В качестве факторов риска тромбоза мезентериальных вен также описывают наличие таких фоновых факторов, как цирроз печени, опухоли сердца и органов брюшной полости, перитонит, травмы живота, абдоминальные хирургические вмешательства. Синергический эффект исходного тромбоза, обусловленного состоянием гиперкоагуляции, обусловленного тромбозом, и внешних провоцирующих факторов является типичным условием для развития тромбоза. Так, описаны случаи развития тромбоза мезентериальных вен у пациентов после колоноскопии и полипэктомии у пациентов с АФС, которым перед проведением процедуры была отменена постоянная антикоагулянтная терапия.

Клиническая картина и диагностика

В связи со смазанностью клинической картины и постепенным нарастанием симптомов диагностика тромбоза мезентериальных вен представляет собой сложную задачу. Нередко симптомы развиваются от нескольких дней до нескольких недель. Специфических проб или симптомов, позволяющих установить этот диагноз, нет. Результаты физикального обследования на начальных стадиях остаются непримечательными. При этом интенсивность жалоб не соответствует результатам объективного осмотра. В отличие от других абдоминальных катастроф, функция кишечника длительное время сохраняется. По данным лабораторных исследований, выявляется лейкоцитоз (15-30 тыс./мкл). Повышение уровней лактата, хотя и не является специфичным, может натолкнуть на мысль о наличии ишемии. Контроль уровней лактата в динамике может быть полезным для динамического наблюдения у таких пациентов. Постепенно трансмуральная ишемия приводит к возникновению кишечного кровотечения, перфорации и перитонита. Симптомы острого живота появляются только после развития ишемического инфаркта кишечника, который формируется при естественном течении болезни через 10-20 дней после возникновения симптомов.

Результаты обзорной рентгенограммы органов брюшной полости обычно непримечательны. С 90%-й точностью диагноз позволяет установить КТ-ангио-

графия и МРТ с контрастированием, а также доплерометрическое исследование.

Интраоперационно выявляется отечность стенок кишечника, но без выраженных гангренозных изменений, как это бывает при тромбозе брызжеечных артерий. Пульсация брызжеечных артерий сохранена. При наличии инфарктов и ишемии демаркационная зона, в отличие от артериального тромбоза, четко не выражена. При гистологическом исследовании резецированных частей кишечника выявляется выраженная гиперемия и кровоизлияния. Выраженность инфарктных изменений зависит от продолжительности ишемии.

Лечение

Хирургическое вмешательство при тромбозе мезентериальных вен показано только в случае перитонита и явных признаках инфаркта кишечника. Признаки утолщения и отечности стенок кишечника, выявляемые при помощи визуализирующих методов диагностики, не обязательно подразумевают наличие инфаркта, а являются практически универсальной находкой при данной патологии, свидетельствующей о наличии застойных явлений. Что касается диагностики и динамического наблюдения, в настоящее время у пациентов с тромбозом мезентериальных вен визуализирующие методики сменили хирургический метод. Симптоматическая терапия включает установку назогастрального зонда и декомпрессию кишечника, назначение эмпирической антибактериальной терапии широкого спектра действия, коррекцию водно-электролитного баланса и контроль болевого синдрома. После установления диагноза должна быть незамедлительно начата массивная антикоагулянтная терапия, даже у пациентов с активным желудочно-кишечным кровотечением при условии стабильности гемодинамики. Эффективно использование системной тромболитической терапии. Правильно подобранная антикоагулянтная терапия позволяет значительно снизить летальность у пациентов с тромбозом мезентериальных вен, которая составляет 95% при естественном течении заболевания, 65% – по данным описаний серий случаев, полученных из хирургических стационаров до внедрения антикоагулянтной терапии, 35% – при интраоперационном установлении диагноза и последующем назначении антикоагулянтной терапии и 10% – при раннем установлении диагноза при помощи визуализирующих методик у пациентов, которым назначается адекватная антикоагулянтная терапия и у которых не возникла необходимость в проведении хирургического вмешательства [11]. При проведении антикоагулянтной терапии, которая в настоящее время рассматривается как золотой стандарт терапии мезентериального тромбоза, частота реканализаций достигает 80% [28].

Тромбоз мезентериальных вен ассоциируется с высокой частотой рецидивов, которые обычно развиваются в течение 30 дней после первичного возникно-

веня симптомов и обычно поражают зону анастомоза после хирургического вмешательства [28]. Это еще раз подтверждает необходимость раннего назначения адекватной антикоагулянтной терапии у таких пациентов. По данным недавнего когортного исследования, риск рецидива тромбоза мезентериальных вен при условии проведения вторичной профилактики пероральными антикоагулянтами низкий, однако он резко возрастает после ее отмены (средний период наблюдения 12 мес., от 5 дней до 45 месяцев) [14]. Учитывая то, что тромбоз мезентериальных вен характеризуется высоким риском рецидивов, часто развивается у пациентов с тромбофилическими состояниями, то есть у пациентов с перманентной гиперкоагуляцией, и ассоциируется с последующим возникновением тромбозов других локализаций, многие клиницисты отдают предпочтение назначению пожизненной антикоагулянтной терапии варфарином (МНО 2,0-3,0) у таких больных.

Далее приведены основные клинические характеристики *тромбоза мезентериальных вен*.

- Постепенно нарастающая боль в животе без четкой локализации.
- Выраженность болевого синдрома не соответствует результатам осмотра.
- Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения возникают редко.
- У 80% пациентов выявляется генетическая или приобретенная тромбофилия.
- Основное значение в лечении тромбоза мезентериальных вен имеет антикоагулянтная терапия, хирургическое лечение показано только при развитии инфаркта кишечника.

Тромбоз селезеночной вены

Клинические проявления тромбоза селезеночной вены обычно настолько размыты, что диагноз редко устанавливается сразу после развития тромбоза. Наиболее часто показанием к проведению визуализирующих методик служат болевой синдром и обнаружение спленомегалии. Чаще всего тромбоз селезеночной вены диагностируют у пациентов с хроническим абдоминальным болевым синдромом, спленомегалией, тромбоцитопенией, а также обнаруживают в случайно у пациентов с панкреатитом или опухолями поджелудочной железы.

Тромбоз селезеночной вены описан при всех вариантах состояния гиперкоагуляции как наследственно обусловленных, так и приобретенных. Наибольшая частота этого осложнения регистрируется у пациентов с панкреатитом и раком поджелудочной железы. Тромбоз селезеночной вены описан после травм брюшной полости, спленэктомии, особенно у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, а также у пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, что может объясняться взаимосвязью этой патологии с АФС.

Одним из наиболее частых проявлений хронического тромбоза селезеночной вены является кровотечение из варикозно расширенных вен желудка и

пищевода. Варикозное расширение вен гастроэзофагеальной зоны наблюдается у 17-55% таких пациентов [40]. При выявлении этой патологии у пациентов с нормальной функцией печени и с изолированной спленомегалией необходимо заподозрить тромбоз селезеночной вены. Диагноз наиболее часто устанавливается при помощи КТ и МРТ, а также доплерографии.

При выявлении острого тромбоза селезеночной вены необходимо назначение антикоагулянтной терапии, которая направлена не только на купирование развившего тромбоза, но и на предотвращение распространения тромбоза на мезентериальные и воротную вену. В последующем показано назначение длительной пероральной антикоагулянтной терапии. Пациенты с тромбозом селезеночной вены должны находиться под наблюдением гематолога, так как тромбоз селезеночной вены может быть первым проявлением миелопролиферативного заболевания. Таким пациентам также показано определение мутации JAK2, которая ассоциирована с миелопролиферативными заболеваниями.

Далее представлена основная клиническая характеристика тромбоза селезеночной вены.

- Частые симптомы: умеренно выраженная боль в животе без четкой локализации, вновь возникшая спленомегалия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.
- Выраженная цитопения развивается редко.
- Гепатомегалия обычно не развивается, функция печени не страдает.
- Наиболее часто тромбоз селезеночной вены ассоциирован с оперативными вмешательствами, опухолевыми или воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, состояниями гиперкоагуляции.

Тромбоз воротной вены

Впервые тромбоз воротной вены был описан Balfour и Stewart в 1869 г. Тромбоз воротной вены классифицируют на тромбоз внутриворотной и внепеченочного отдела воротной вены. Чаще всего тромбоз воротной вены развивается на фоне цирроза или злокачественных опухолей печени, но может возникать и у лиц, не страдающих заболеваниями печени. Тромбоз воротной вены является одной из ведущих причин формирования портальной гипертензии и кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. Варикозное расширение вен пищевода может обнаруживаться уже через 1 мес. после тромбоза. У ряда пациентов развивается спленомегалия и панцитопения. В результате обструкции воротной вены от двух третей до 75% печеночной массы лишается кровоснабжения. Компенсаторно наблюдается дилатация печеночной артерии и развитие венозных коллатералей в обход обструкции в течение нескольких дней или недель. Функция печени при этом обычно не страдает. Тромбозу воротной вены часто сопутствует так называемая портальная билиопатия, которая обусловлена избыточной внешней компрессией на стенки

желчных протоков и их ишемией. Подобно тромбозу селезеночной вены тромбоз воротной вены обычно не распознается в острую фазу. Симптомами острого тромбоза воротной вены может быть застой кровообращения в кишечнике, что проявляется болями в животе, диареей, кишечным кровотечением. В наиболее тяжелых случаях возможно развитие угрожающих жизни ишемии и инфарктов кишечника. Однако у половины больных тромбоз воротной вены протекает бессимптомно. В ряде случаев тромбоз воротной вены проявляется постепенным нарастанием спленомегалии и асцита при сохраненной функции печени.

С современной точки зрения, основными причинами тромбоза воротной вены является наличие состояния гиперкоагуляции и портальной гипертензии. Состояние гиперкоагуляции может усугубляться на фоне воспаления, инфекций, при наличии злокачественных опухолей. В качестве частых провоцирующих факторов тромбоза воротной вены описывают панкреатит, рак поджелудочной железы, перитонит, операции на органах брюшной полости. Недавние исследования показали, что в 60-70% случаев тромбозов воротной вены, которые рассматривались как идиопатические, обнаруживается тромбофилическое состояние. Это делает обязательным обследование на тромбофилию у пациентов с тромбозом воротной вены, особенно у больных, не страдающих заболеваниями печени, воспалительными процессами или злокачественными опухолями. Результаты недавних работ свидетельствуют о том, что тромбофилия является важным провоцирующим фактором не только так называемых идиопатических тромбозов воротной вены, но и тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени, что свидетельствует о необходимости детальной оценки системы гемостаза у таких пациентов. В одном из исследований частота выявления мутаций FV Leiden и протромбина G20210A составила 13 и 35% у пациентов с циррозом печени и тромбозов воротной вены и только 8 и 2,5% соответственно у пациентов с циррозом печени, но без тромбоза. По другим данным, тромбофилия была выявлена у 62% детей с тромбозом воротной вены, при этом наиболее часто обнаруживалась мутация FV Leiden (30%), дефицит протеина C (28%) и мутация протромбина G20210A (15%). Снижение уровней естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C, протеина S) может быть вторичным феноменом, связанным с нарушением нормального функционирования печени у таких больных, особенно при выявлении одновременно снижения этих факторов. Кроме того, подобно тромбозу селезеночной вены, тромбоз воротной вены может быть первым проявлением оккультного миелопролиферативного заболевания. Так, латентные миелопролиферативные заболевания были выявлены у 58% пациентов с идиопатическим тромбозом воротной вены, что делает обязательным обследование на мутацию JAK2 у пациентов с идиопатическим тромбозом воротной вены. При выполнении спленэктомии по

поводу миелопролиферативного заболевания тромбозы селезеночной вены, воротной вены, мезентериальных вен развиваются приблизительно у 30% пациентов. Таким образом, при выполнении спленэктомии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями или при наличии другого известного состояния гиперкоагуляции необходима антитромботическая профилактика.

Основным методом диагностики тромбоза воротной вены является доплерографическое исследование, отрицательная прогностическая значимость которого для данной патологии составляет 98%. Таким образом, нормальные результаты доплерографического исследования позволяют с высокой точностью исключить диагноз тромбоза воротной вены, что делает эту методику основной для диагностики данной патологии. КТ с контрастированием и МРТ также характеризуются высокой точностью для диагностики данной патологии.

Вопрос об антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом воротной вены вызывает многочисленные споры у специалистов. Прежде всего, это обусловлено зыбким балансом между риском ретромбоза, в т.ч. развитием тромбозов других локализаций, особенно в условиях перманентного состояния гиперкоагуляции, в частности, обусловленного тромбофилией, и риском кровотечений на фоне варикозно расширенных вен пищевода, которые часто обнаруживаются у таких больных, а также на фоне дефектов синтеза факторов свертывания крови у пациентов с нарушенной функцией печени. После расширения знаний о роли тромбофилии в патогенезе тромбоза воротной вены, антикоагулянтная терапия стала приобретать все большую привлекательность, особенно если удастся диагностировать тромбоз воротной вены в острой фазе, и у больных с идиопатическим тромбозом воротной вены с нормальной функцией печени. У таких пациентов назначение антикоагулянтной терапии позволяет не только способствовать реканализации уже сформированного тромба, но и предотвратить дальнейшее распространение тромбоза на селезеночную вену и мезентериальные вены. Так, разрешение тромбоза воротной вены наблюдалось у 5 из 9 больных при применении гепаринотерапии с последующим переходом на пероральные антикоагулянты. Однако частота реканализаций высокая только в условиях острого тромбоза. Так, частота реканализации составила 69% при назначении антикоагулянтной терапии в течение первой недели после развития тромбоза и только 25% – при начале терапии в течение второй недели после возникновения тромбоза. Данные, полученные при анализе небольших серий случаев, свидетельствуют об эффективности тромболитической терапии у таких больных. Более спорным является назначение антикоагулянтной терапии пациентам с хроническим тромбозом воротных вен. По данным ретроспективного исследования, антикоагулянтная терапия проводилась у 65% пациентов, при этом различий в общей выжива-

емости по сравнению с пациентами, не получавшими антикоагулянтную терапию, достигнуто не было.

Антикоагулянтная терапия абсолютно показана пациентам с хронической портальной гипертензией после проведения шунтирующих операций, особенно при наличии фоновой гиперкоагуляции, так как прогноз у таких больных зависит в дальнейшем от проходимости шунтов. Опасение вызывает назначение антикоагулянтной терапии при наличии варикозно расширенных вен пищевода. Однако с учетом того, что антикоагулянтная терапия действует на ведущие звенья патогенеза тромбоза, парадоксально то, что у таких пациентов в условиях проведения антикоагулянтной терапии наблюдается даже уменьшение кровотечений. Ряд специалистов свидетельствуют в пользу назначения длительной антикоагулянтной терапии варфарином (МНО 2,0-3,0) у пациентов с варикозным расширением вен пищевода на фоне хронической портальной гипертензии, обусловленной тромбозом воротной вены, в качестве единственной причины которой выявляется только перманентное состояние гиперкоагуляции. У таких пациентов описаны случаи реканализации воротной вены и уменьшения выраженности портальной гипертензии на фоне длительной антикоагулянтной терапии. Данные относительно тактики ведения больных циррозом печени, у которых выявление тромбоза воротной вены является случайной находкой, ограничены. Результаты исследования с участием 39 пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены показали, что из 12 пациентов с частичной реканализацией, которые получали длительную терапию НМГ, у 7% произошла полная реканализация, при этом случаев кровотечений описано не было. У пациентов с циррозом печени, нарушением функции печени, что неизбежно сопровождается дефицитом факторов свертывания крови, варикозным расширением вен пищевода и хроническим тромбозом в системе воротной вены назначение антикоагулянтной терапии является наиболее рискованным и спорным.

Далее представлена основная клиническая характеристика *тромбоза воротной вены*.

- Часто развивается безболезненная спленомегалия и асцит.
- При тромбозе внепеченочных отделов воротной вены функция печени обычно не страдает.
- Часто развивается варикозное расширение вен пищевода и желудка.
- Антикоагулянтная терапия показана пациентам с тромбозом венозных состояниями.
- Вопрос о назначении антикоагулянтной терапии при наличии цирроза печени остается крайне сложным и открыт до сих пор.

Тромбоз почечной вены

Взаимосвязь тромбоза почечной вены с заболеваниями почек, в частности, с нефротическим синдромом, известна с 1840 г. и описана в монографии Р. Рауер. Позднее было показано, что состояние гиперко-

агуляции, обусловленное нефротическим синдромом, ставит под угрозу развитие не только тромбоза почечных вен, то и тромбозов других локализаций, в т.ч. ТЭЛА. Механизмы формирования состояния гиперкоагуляции в условиях нефротического синдрома включают приобретенный дефицит антитромбина III, обусловленный его потерями с мочой. Дефицит этого низкомолекулярного плазменного белка усугубляется параллельно со степенью микроальбуминурии. Кроме того, в условиях нефротического синдрома происходит, с одной стороны, потеря важнейшего антикоагулянтного белка протеина S с мочой, а с другой – снижение его свободных концентраций в плазме крови, что обусловлено повышением уровней С4b – белка, который циркулирует в плазме крови и связывает протеин S. Важно отметить, что одной из ведущих причин развития нефротического синдрома является АФС, что свидетельствует о наличии разнообразных механизмов формирования состояния хронической гиперкоагуляции в условиях этой патологии почек. Тромбоз почечных вен также описан у новорожденных. Наиболее частыми факторами риска при этом служат глубокая недоношенность, дегидратация, сахарный диабет у матери [27]. Одной из ведущих причин развития тромбоза почечных вен у новорожденных является тромбофилия. Так, тромбофилия у новорожденных с тромбозом почечной вены выявляется приблизительно в 11 раз чаще по сравнению с контролем [19]. У новорожденных, у которых тромбоз почечной вены развился во внутриутробном периоде, была выявлена высокая частота мутации FV Leiden [42].

Классические симптомы острого тромбоза почечной вены – острая односторонняя боль в поясничной области, гематурия и внезапное ухудшение функции почек – наблюдаются только в 10-20% случаях. В большинстве случаев постепенно прогрессирует почечная недостаточность, нарастает выраженность протеинурии и отеки при отсутствии болевого синдрома и гематурии. С развитием диагностических методик стало очевидным, что тромбоз почечных вен – гораздо более частая патология, чем было принято полагать ранее. Так, тромбоз почечных вен выявляется у 30-50% пациентов с нефротическим синдромом [18]. Тромбоз почечной вены описан в качестве одной из главных причин отторжения трансплантированной почки, при этом были высказаны предположения о потенциальной роли тромбофилии в развитии этого осложнения. Кроме того, острый тромбоз почечной вены может развиваться вследствие травм живота. Тромбоз почечной вены, сопровождающийся резким ухудшением функции почек, описан как следствие миграции кава-фильтра по нижней полой вене в супраренальный сегмент.

Важно отметить, что персистирующее состояние гиперкоагуляции, на фоне которого в большинстве случаев развивается тромбоз селезеночной вены, ставит пациента под угрозу развития тромбозов и других локализаций. Так, у 20-30% с тромбозом

почечной вены одновременно диагностируется и ТЭЛА, причем только у 5% пациентов имеются клинические симптомы. [18]. Etoh и соавт. (2002) описали несколько пациентов с нефротическим синдромом, у которых развились множественные тромбозы различных локализаций, в т.ч. тромбоз почечной вены, воротной вены и селезеночной вены [15].

Правильно установить диагноз возможно лишь при условии повышенной клинической настороженности в отношении пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью в анамнезе и с симптомами, сопровождающими тромбоз почечной вены (включая одностороннюю боль в поясничной области, гематурию, резкое и непредвиденное ухудшение функции почек). Диагноз позволяют подтвердить доплерография, КТ и МРТ с контрастированием.

Ключом к успешному лечению тромбоза почечной вены является антикоагулянтная терапия. В последнее время сообщается об успешных случаях системной тромболитической терапии, которая в особенности показана пациентам с острой почечной недостаточностью, при наличии двустороннего тромбоза почечных вен и при одновременном наличии тромбозов других локализаций. При успешной терапии в острую фазу процесса существуют большие шансы для быстрого восстановления функции почек у таких больных. Учитывая прогрессирующее постепенное ухудшение функции почек, характерное для больных с нефротическим синдромом, влияние долгосрочной пероральной антикоагулянтной терапии на функцию почек у таких больных однозначно установить пока не удалось. Однако такая терапия позволяет предотвратить как рецидив тромбоза почечной вены, так и развитие тромбозов других локализаций в условиях персистирующего состояния гиперкоагуляции.

Далее представлена основная клиническая характеристика *тромбоза почечной вены*.

- Классическая триада симптомов, включающая острую боль в поясничной области, гематурию и внезапное ухудшение функции почек, наблюдается редко.
- Наиболее часто тромбоз почечной вены проявляется резким прогрессированием почечной недостаточности и периферическими отеками.
- Основным фактором риска является нефротический синдром, в особенности, связанный с гломерулонефритом, который с высокой частотой ассоциирован с АФС.
- Примерно у 30% пациентов одновременно выявляются тромбозы других локализаций.

Тромбоз вен и артерий сетчатки

Тромбоз вен сетчатки подразделяют на тромбоз центральной вены сетчатки и тромбозы периферических вен. Тромбоз периферических вен сетчатки занимает второе место среди сосудистых патологий сетчатки после диабетической ретинопатии и развивается с частотой 0,6-1,1% [25]. Развитие тромбоза периферических вен сетчатки в основном происходит в местах артериовенозного перекреста, в которых вена может подвергаться компрессии за счет ригидных,

склерозированных артерий. В результате эндотелий вены оказывается поврежденным, что предрасполагает к развитию тромбоза. Последние исследования свидетельствуют о роли тромбофилии в патогенезе тромбоза периферических вен сетчатки. Данная патология может протекать бессимптомно или проявляться затуманиванием зрения или сужением полей зрения. Прогноз обычно благоприятный: в течение 2-8 мес. в сетчатке развиваются коллатерали, что обеспечивает восстановление кровотока. Примерно у половины больных нормальные показатели остроты зрения сохраняются даже при отсутствии лечения. Тем не менее, возможно развитие хронического макулярного отека и неоваскуляризации, что предопределяет плохой прогноз.

Тромбоз центральной вены сетчатки – это значительно более редкая патология (0,1-0,4%), которая, однако, характеризуется значительно худшим прогнозом по сравнению с тромбозом периферических вен сетчатки. Типичная клиническая картина включает острую безболезненную потерю центрального зрения. В качестве основного патофизиологического механизма развития этой патологии также называют внешнюю компрессию вены центральной артерией сетчатки. Однако основной причиной для развития этой патологии в настоящее время называют состояния гиперкоагуляции как приобретенные, так и генетически обусловленные.

Частота окклюзии центральной артерии сетчатки развивается в общей популяции с частотой 0,85 на 100 000. Эта патология обычно регистрируется у пожилых пациентов. В большинстве случаев в качестве причин окклюзии центральной артерии сетчатки называют кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку, внутрисосудистые тромбы, кардиальные или каротидные эмболы, васкулит и вазоспазм.

Новая эра в изучении патогенеза тромбоза вен и артерий сетчатки началась с 1990 г., когда впервые была выдвинута концепция о роли приобретенных и наследственных тромбофилических состояний. По данным одного из исследований, антифосфолипидные антитела были выявлены у 43% пациентов с окклюзией вен сетчатки по сравнению с 3% в общей популяции [16]. По другим данным, частота выявления лабораторных признаков АФС у пациентов с тромбозом вен сетчатки достигает 50% [3]. Еще один вариант приобретенной тромбофилии – гипергомоцистеинемия – также занимает ключевую позицию среди причин развития как артериальных, так и венозных тромбозов сетчатки. В недавнем исследовании отношение шансов для развития тромбоза вен сетчатки при гипергомоцистеинемии составило 8,9 и этот показатель был самым большим по сравнению с другими изученными тромбофилическими состояниями [20]. Что касается генетической тромбофилии, ряд исследований свидетельствуют о повышении риска окклюзии вен сетчатки в 2-8 раз при наличии мутации FV Leiden, хотя в других исследованиях эта взаимосвязь

подтверждена не была [16,39]. В недавнем проспективном исследовании среди пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки у 8% была выявлена мутация FV Leiden, у 30% – повышенные уровни фактора VIII, у 13% – дефицит антитромбина III, у 13% – гипергомоцистеинемия. У пациентов с тромбозом центральной артерии сетчатки в 44% выявлен положительный волчаночный антикоагулянт, у 22% обнаружена гипергомоцистеинемия, у 5% выявлен дефицит протеина C [17].

Важно отметить, что в случае венозных тромбозов сетчатки, в отличие от венозных тромбозов других локализаций, важнейшую роль в патогенезе играют типичные факторы риска артериальных тромбозов. Это связано с уникальной анатомией глазного дня, когда артерии и вены проходят в непосредственной близости друг от друга, и изменения стенки артерий, обусловленные атеросклерозом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, могут непосредственно сказаться на состоянии вен. Таким образом, типичные факторы риска артериальных тромбозов могут иметь ведущее значение для развития тромбоза вен сетчатки или, как минимум, действовать синергично с описанными хроническими состояниями гиперкоагуляции.

Тромбозы вен верхних конечностей

Частота тромбозов верхних конечностей составляет 0,04-1 на 10 000 и продолжает постоянно увеличиваться, что, с одной стороны, обусловлено улучшением методов диагностики этой патологии, а с другой – связано с широким распространением различных внутрисосудистых катетеров и устройств [26]. В понятие тромбоза вен верхних конечностей входят тромбозы поверхностных и глубоких вен плеча и предплечья, подмышечной, подключичной, яремных и верхней полой вены. Самой частой причиной тромбоза верхних конечностей является интенсивная физическая нагрузка, что объясняет в 2 раза большую частоту этой патологии у мужчин по сравнению с женщинами. У ряда таких пациентов при венографии выявляются анатомические аномалии хода вен верхних конечностей, например, вена может проходить под первым ребром или под лестничной мышцей. В 20-40% тромбоз верхних конечностей развивается без явных провоцирующих факторов – так называемые первичные тромбозы вен верхних конечностей. Высокая частота тромбозов глубоких вен верхних конечностей регистрируется на фоне синдрома гиперстимуляции яичников. В настоящее время отмечается значительный рост частоты тромбозов этой локализации в связи с все большей частотой проведения процедур ЭКО [8]. Интересно, что синдром гиперстимуляции яичников в большей степени ассоциирован с тромбозом вен именно верхних конечностей, а не «типичных» тромбозов глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА. Причина такого явления пока остается неизвестной. В случае идиопатического тромбоза всегда следует исключать злокачественные новообразования. По данным одного из исследований, у 25% таких пациен-

тов в течение последующего года выявлялась злокачественная опухоль [22].

В качестве важнейшего патогенетического механизма тромбозов вен верхних конечностей называют приобретенные и наследственные тромбофилии, однако их взаимосвязь с тромбозом вен верхних конечностей изучена гораздо меньше и менее очевидна, чем для тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Так, по данным В. Linnemann и соавт. (2009), по крайней мере, одно тромбофилическое состояние было выявлено у 35% пациентов с тромбозом глубоких вен верхней конечности и у 55% пациентов – с ТГВ нижних конечностей [30]. По другим данным, тромбофилия была выявлена у 61% пациентов с тромбозом глубоких вен верхних конечностей, включая мутацию FV Leiden (12,9%), мутацию протромбина G20210A (20%) и гипергомоцистеинемия (16%) [31]. По данным других исследований, взаимосвязь между тромбозом вен верхних конечностей и мутацией FV Leiden и протромбина G20210A установлена не была [29].

Далее представлена основная клиническая характеристика *тромбоза вен верхних конечностей*.

- Характерные симптомы включают односторонний отек руки, грудной стенки, лица.
- Тромбоз глубоких вен верхних конечностей ассоциирован с меньшим риском ТЭЛА по сравнению с тромбозом вен нижних конечностей.
- Наиболее частыми причинами развития тромбоза вен верхних конечностей являются синдром гиперстимуляции яичников, наличие постоянного венозного катетера, интенсивная физическая нагрузка, аномалии строения костной и мышечной системы, нарушающие отток крови от верхней конечности.
- Основную роль в лечении этого состояния играет антикоагулянтная терапия

Надпочечники

Кровоизлияние в надпочечники в настоящее время рассматривается исключительно как следствие тромбоза надпочечниковых вен. Уникальная анатомия кровоснабжения надпочечников, характеризующаяся обильным артериальным кровоснабжением при возможности оттока только по одной вене, создает условия для образования так называемой «сосудистой дамы». Тромбоз приводит к развитию инфаркта с последующим кровоизлиянием в этот хорошо кровоснабжаемый орган. Тромбоз вен надпочечников наиболее часто развивается в стрессовых ситуациях и с очень высокой частотой ассоциируется с АФС, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и фульминантной пурпурой [21]. Недостаточность надпочечников является наиболее частой патологией, сопровождающей АФС. Так, у 10-26% пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) развивается надпочечниковая недостаточность, которая в трети случаев является первым симптомом этого тяжелейшего осложнения АФС. Клинические симптомы кровоизлияния в надпочечники включают

умеренно выраженную боль в животе и спине без четкой локализации, гипотензию, часто требующую применения вазопрессоров, утомляемость, слабость, возникновение симптомов болезни Аддисона. В условиях острой ситуации гормональные исследования не имеют диагностического значения. Диагноз помогает установить компьютерная томография, которая выявляет увеличение надпочечников и кровоизлияния в них. Ключевую роль в терапии этого состояния играют минералкортикоиды. Несмотря на наличие вторичного кровоизлияния в надпочечники, в данном случае обоснована антикоагулянтная терапия, особенно если у пациента подтверждено состояние гиперкоагуляции. Необходимо отметить, что тромбоз надпочечниковых вен является одним из частых тромботических осложнений у пациентов с АФС, поэтому для клиницистов важно знать симптомы этого состояния и быть готовыми к его развитию.

Далее представлена основная клиническая характеристика *инфаркта надпочечников*.

- Умеренно выраженная боль в животе или односторонняя боль в поясничной области без четкой локализации, гипотензия, требующая подключения вазопрессоров, наличие стрессовой ситуации.
- Частая ассоциация с антифосфолипидным синдромом и гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.
- Оценка гормональной функции надпочечников в острый период не имеет диагностического значения.

- Умеренно выраженная боль в животе или односторонняя боль в поясничной области без четкой локализации, гипотензия, требующая подключения вазопрессоров, наличие стрессовой ситуации.
- Частая ассоциация с антифосфолипидным синдромом и гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.
- Оценка гормональной функции надпочечников в острый период не имеет диагностического значения.
- Основные методы лечения включают заместительную терапию и антикоагулянтную терапию даже в условиях выраженного кровоизлияния в надпочечники.

Подводя итоги, важно еще раз подчеркнуть, что тромбозы редких локализаций развиваются наиболее часто у лиц с наследственными дефектами гемостаза. Возникновению тромбозов редких локализаций наиболее часто сопутствуют приобретенные аномалии гемостаза, к которым относят АФС, гиперкоагуляцию на фоне беременности, прием ОК, онкологические заболевания. При выявлении тромбоза редких локализаций необходим скрининг на наличии наследственных форм тромбофилии и АФС и своевременное назначение антикоагулянтной терапии. Анализ на генетические и приобретенные аномалии гемостаза позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии и обязательной антикоагулянтной профилактике в ситуациях, связанных с высоким риском тромбоэмболических осложнений (беременность, оперативные вмешательства).

Литература:

1. Шерлок Ш., Джулии Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. Пер. с англ./ Под. Ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М. 2002; 864 с.
2. Abu el-Asrar A.M., al-Momen A.K., al-Amro S., Abdel Gader A.G., Tabbara K.F. Prothrombotic states associated with retinal venous occlusion in young adults. *Int Ophthalmol.* 1996-1997; 20 (4): 197-204.
3. Agoğlu N., Mustafa N.A., Türkyılmaz S. Prothrombotic disorders in patients with mesenteric vein thrombosis. *J. Invest. Surg.* 2003 Sep-Oct; 16 (5): 299-304.
4. Al-toma A., Heggelman B.G., Kramer M.H. Postpartum ovarian vein thrombosis: report of a case and review of literature. *Neth. J. Med.* 2003 Oct; 61 (10): 334-6.
5. Amitrano L., Brancaccio V., Guardascione M.A., Margaglione M., Iannaccone L., DAndrea G., Ames P.R., Marmo R., Mosca S., Balzano A. High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001 Jan; 96 (1): 146-9.
6. Amitrano L., Guardascione M.A., Scaglione M., Pezzullo L., Sangiuliano N., Armellino M.F., Manguso F., Margaglione M., Ames P.R., Iannaccone L., Grandone E., Romano L., Balzano A. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 Nov; 102 (11): 2464-70.
7. Andre M., Delevaux I., Amoura Z., Corbi P., Courthaliac C., Aumaitre O., Piette J.C. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan; 50 (1): 183-6.
8. Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit. Care Clin.* 2004 Oct; 20 (4): 679-95.
9. Bahson R.R., Wendel E.F., Vogelzang R.L. Renal vein thrombosis following puerperal ovarian vein thrombophlebitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152 (3): 290-1.
10. Beigi R.H., Wiensfeld H.C. Enoxaparin for postpartum ovarian vein thrombosis. A case report. *J. Reprod. Med.* 2004 Jan; 49 (1): 55-7.
11. Bergqvist D., Svensson P.J. Treatment of mesenteric vein thrombosis. *Semin. Vasc. Surg.* 2010 Mar; 23 (1): 65-8.
12. De Stefano V., Fiorini A., Rossi E., Za T., Farina G., Chiusolo P., Sica S., Leone G. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J. Thromb. Haemost.* 2007 Apr; 5 (4): 708-14.
13. De Stefano V., Leone G., Mastrangelo S., Tripodi A., Rodeghiero F., Castaman G., Barbui T., Finazzi G., Bizzzi B., Mannucci P.M. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb. Haemost.* 1994 Sep; 72 (3): 352-8.
14. Dentali F., Ageno W., Witt D., Malato A., Clark N., Garcia D., McCool K., Siragusa S., Dyke S., Crowther M. WARPED consortium. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *Thromb. Haemost.* 2009 Sep; 102 (3): 501-4.
15. Etoh Y., Ohsawa I., Fujita T., Fuke Y., Endo M., Ohi H., Kumasaka K. Nephrotic syndrome with portal, splenic and renal vein thrombosis. A case report. *Nephron.* 2002; 92 (3): 680-4.
16. Glueck C.J., Bell H., Vadlamani L., Gupta A., Fontaine R.N., Wang P., Stroop D., Gruppo R. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1999 Jan; 117 (1): 43-9.
17. Glueck C.J., Wang P. Ocular vascular thrombotic events: a diagnostic window to familial thrombophilia (compound factor V Leiden and prothrombin gene heterozygosity) and thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2009 Feb; 15 (1): 12-8.
18. Harris R.C., Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 1994 Apr; 23 (4): 477-97.
19. Heller C., Schobess R., Kurnik K., Junker R., Günther G., Kreuz W., Nowak-Göttl U. Abdominal venous thrombosis in neonates and

- infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br. J. Haematol.* 2000 Nov; 111 (2): 534-9.
20. Janssen H.L., Meinardi J.R., Vlegaar F.P. et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood.* 2000 Oct 1; 96 (7): 2364-8.
 21. Joffe G.M., Aisenbrey G.A., Argubright K.F. Budd-Chiari syndrome, systemic lupus erythematosus, and secondary antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Nov; 106 (5 Pt 2): 1191-4. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 107 (1): 209
 22. Joffe H.V., Goldhaber S.Z. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation.* 2002 Oct 1; 106 (14): 1874-80.
 23. Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. Elsevier Science. 2002; P. 617.
 24. Kitchens G.S., Kessler C.M., Konkle B.A. Consultative hemostasis and thrombosis. 3rd addition. Elsevier. 2013.
 25. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Meuer S.M. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2000; 98: 133-41.
 26. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N. Engl. J. Med.* 2011 Mar 3; 364 (9): 861-9.
 27. Kuhle S., Massicotte P., Chan A., Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb. Haemost.* 2004 Oct; 92 (4): 729-33.
 28. Kumar S., Sarr M.G., Kamath P.S. Mesenteric venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001 Dec 6; 345 (23): 1683-8.
 29. Leebeek F.W., Stadhouders N.A., van Stein D., Gómez-García E.B., Kappers-Klunne M.C. Hypercoagulability states in upper-extremity deep venous thrombosis. *Am. J. Hematol.* 2001 May; 67 (1): 15-9.
 30. Linnemann B., Meister F., Schwonberg J., Schindewolf M., Zgouras D., Lindhoff-Last E. MAISTHRO registry. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost.* 2008 Sep; 100 (3): 440-6.
 31. Martinelli I., Battaglioli T., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Mannucci P.M. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation.* 2004 Aug 3; 110 (5): 566-70.
 32. Martinelli I., De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb. Haemost.* 2010 Jun; 103 (6): 1136-44.
 33. Menon K.V., Shah V., Kamath P.S. The Budd-Chiari syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004 Feb 5; 350 (6): 578-85.
 34. Pabinger I., Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996 Jun; 16 (6): 742-8.
 35. Salomon O., Apter S., Shaham D., Hiller N., Bar-Ziv J., Itzhak Y., Gitel S., Rosenberg N., Strauss S., Kaufman N., Seligsohn U. Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1999 Sep; 82 (3): 1015-9.
 36. Senzolo M., Cholongitas E.C., Patch D., Burroughs A.K. Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005 Apr; 2 (4): 182-90.
 37. Twickler D.M., Setiawan A.T., Evans R.S., Erdman W.A., Stettler R.W., Brown C.E., Cunningham F.G. Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: prospective comparison of MR imaging, CT, and sonography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997 Oct; 169 (4): 1039-43.
 38. Valla D.C. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin. Liver. Dis.* 2002 Feb; 22 (1): 5-14.
 39. Weber S.M., Rikkers L.F. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J. Surg.* 2003 Nov; 27 (11): 1271-4.
 40. Weger M., Stanger O., Deutschmann H., Leitner F.J., Renner W., Schmutz O., Semmelrock J., Haas A. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2002 Jul; 134 (1): 57-61.
 41. Witlin A.G., Sibai B.M. Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases. *Obstet. Gynecol.* 1995 May; 85 (5 Pt 1): 775-80.
 42. Zigman A., Yazbeck S., Emil S., Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J. Pediatr.* 2000 Nov; 35 (11): 1540-2.
 43. Zimmerman M.A., Cameron A.M., Ghobrial R.M. Budd-Chiari syndrome. *Clin. Liver. Dis.* 2006 May; 10 (2): 259-73

References:

1. Sherlock Sh., Dzhulii Dzh. Diseases of the liver and biliary tract: A Practical Guide. Lane. with Engl. / Rev. Ed. Z.G. Aprosin, N.A. Mukhin [Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putei: Prakticheskoe rukovodstvo. Per. s angl./ Pod. Red. Z.G. Aprosin, N.A. Mukhina.] moscow. 2002; 864 s.
2. Abu el-Asrar A.M., al-Momen A.K., al-Amro S., Abdel Gader A.G., Tabbara K.F. Prothrombotic states associated with retinal venous occlusion in young adults. *Int. Ophthalmol.* 1996-1997; 20 (4): 197-204.
3. Ağaoğlu N., Mustafa N.A., Türkyılmaz S. Prothrombotic disorders in patients with mesenteric vein thrombosis. *J. Invest. Surg.* 2003 Sep-Oct; 16 (5): 299-304.
4. Al-toma A., Heggelman B.G., Kramer M.H. Postpartum ovarian vein thrombosis: report of a case and review of literature. *Neth. J. Med.* 2003 Oct; 61 (10): 334-6.
5. Amitrano L., Brancaccio V., Guardascione M.A., Margaglione M., Iannaccone L., Dandrea G., Ames P.R., Marmo R., Mosca S., Balzano A. High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001 Jan; 96 (1): 146-9.
6. Amitrano L., Guardascione M.A., Scaglione M., Pezzullo L., Sangiuliano N., Armellino M.F., Manguso F., Margaglione M., Ames P.R., Iannaccone L., Grandone E., Romano L., Balzano A. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 Nov; 102 (11): 2464-70.
7. Andre M., Delevaux I., Amoura Z., Corbi P., Courthaliac C., Aumaitre O., Piette J.C. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan; 50 (1): 183-6.
8. Avelillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit. Care Clin.* 2004 Oct; 20 (4): 679-95.
9. Bahnson R.R., Wendel E.F., Vogelzang R.L. Renal vein thrombosis following puerperal ovarian vein thrombophlebitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152 (3): 290-1.
10. Beigi R.H., Wiensfeld H.C. Enoxaparin for postpartum ovarian vein thrombosis. A case report. *J. Reprod. Med.* 2004 Jan; 49 (1): 55-7.
11. Bergqvist D., Svensson P.J. Treatment of mesenteric vein thrombosis. *Semin. Vasc. Surg.* 2010 Mar; 23 (1): 65-8.
12. De Stefano V., Fiorini A., Rossi E., Za T., Farina G., Chiusolo P., Sica S., Leone G. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J. Thromb. Haemost.* 2007 Apr; 5 (4): 708-14.
13. De Stefano V., Leone G., Mastrangelo S., Tripodi A., Rodeghiero F., Castaman G., Barbui T., Finazzi G., Bizzi B., Mannucci P.M. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *J. Thromb. Haemost.* 1994 Sep; 72 (3): 352-8.
14. Dentali F., Ageno W., Witt D., Malato A., Clark N., Garcia D., McCool K., Siragusa S., Dyke S., Crowther M. WARPED consortium. Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2009 Sep; 102 (3): 501-4.
15. Etoh Y., Ohsawa I., Fujita T., Fuke Y., Endo M., Ohi H., Kumasaka K. Nephrotic syndrome with portal, splenic and renal vein thrombosis. A case report. *Nephron.* 2002; 92 (3): 680-4.

16. Glueck C.J., Bell H., Vadlamani L., Gupta A., Fontaine R.N., Wang P., Stroop D., Gruppo R. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1999 Jan; 117 (1): 43-9.
17. Glueck C.J., Wang P. Ocular vascular thrombotic events: a diagnostic window to familial thrombophilia (compound factor V Leiden and prothrombin gene heterozygosity) and thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2009 Feb; 15 (1): 12-8.
18. Harris R.C., Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 1994 Apr; 23 (4): 477-97
19. Heller C., Schobess R., Kurnik K., Junker R., G nther G., Kreuz W., Nowak-G ttl U. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br. J. Haematol.* 2000 Nov; 111 (2): 534-9.
20. Janssen H.L., Meinardi J.R., Vleggaar F.P. et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood.* 2000 Oct 1; 96 (7): 2364-8.
21. Joffe G.M., Aisenbrey G.A., Argubright K.F. Budd-Chiari syndrome, systemic lupus erythematosus, and secondary antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Nov; 106 (5 Pt 2): 1191-4. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 107 (1): 209
22. Joffe H.V., Goldhaber S.Z. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation.* 2002 Oct 1; 106 (14): 1874-80.
23. Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. *Elsivier Science.* 2002; P. 617.
24. Kitchens G.S., Kessler C.M., Konkle B.A. Consultative hemostasis and thrombosis. 3rd addition. *Elsivier.* 2013.
25. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Meuer S.M. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2000; 98: 133-41.
26. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N. Engl. J. Med.* 2011 Mar 3; 364 (9): 861-9.
27. Kuhle S., Massicotte P., Chan A., Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb. Haemost.* 2004 Oct; 92 (4): 729-33.
28. Kumar S., Sarr M.G., Kamath P.S. Mesenteric venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001 Dec 6; 345 (23): 1683-8.
29. Leebeek F.W., Stadhouders N.A., van Stein D., G mez-Garc a E.B., Kappers-Klunne M.C. Hypercoagulability states in upper-extremity deep venous thrombosis. *Am. J. Hematol.* 2001 May; 67 (1): 15-9.
30. Linnemann B., Meister F., Schwonberg J., Schindewolf M., Zgouras D., Lindhoff-Last E. MAISTHRO registry. Hereditary and acquired thrombophilia in patients with upper extremity deep-vein thrombosis. Results from the MAISTHRO registry. *Thromb Haemost.* 2008 Sep; 100 (3): 440-6.
31. Martinelli I., Battaglioli T., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Mannucci P.M. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation.* 2004 Aug 3; 110 (5): 566-70.
32. Martinelli I., De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb. Haemost.* 2010 Jun; 103 (6): 1136-44.
33. Menon K.V., Shah V., Kamath P.S. The Budd-Chiari syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004 Feb 5; 350 (6): 578-85.
34. Pabinger I., Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996 Jun; 16 (6): 742-8.

Курантил®

ДИПИРИДАМОЛ

Антиагрегант*

Вазодилатирующее средство*

Курантил® 25 таблетки 25 мг № 100*

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120*

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40*

- Улучшает микроциркуляцию*
- Препятствует агрегации тромбоцитов*
- Обладает сосудорасширяющим эффектом*

Показания к применению: Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ; первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не изучены). При применении препарата в терапевтических дозах побочные эффекты обычно не выражены и носят преходящий характер. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению от 19.01.12 и 28.03.2012

*Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25, Курантил® N 25, Курантил® N 75 от 19.01.2012 и 28.03.2012

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

35. Salomon O., Apter S., Shaham D., Hiller N., Bar-Ziv J., Itzchak Y., Gitel S., Rosenberg N., Strauss S., Kaufman N., Seligsohn U. Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1999 Sep; 82 (3): 1015-9.
36. Senzolo M., Cholongitas E.C., Patch D., Burroughs A.K. Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005 Apr; 2 (4): 182-90.
37. Twickler D.M., Setiawan A.T., Evans R.S., Erdman W.A., Stettler R.W., Brown C.E., Cunningham F.G. Imaging of puerperal septic thrombophlebitis: prospective comparison of MR imaging, CT, and sonography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997 Oct; 169 (4): 1039-43.
38. Valla D.C. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin. Liver. Dis.* 2002 Feb; 22 (1): 5-14.
39. Weber S.M., Rikkers L.F. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J. Surg.* 2003 Nov; 27 (11): 1271-4.
40. Weger M., Stanger O., Deutschmann H., Leitner F.J., Renner W., Schmut O., Semmelrock J., Haas A. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2002 Jul; 134 (1): 57-61.
41. Witlin A.G., Sibai B.M. Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report of 11 cases. *Obstet. Gynecol.* 1995 May; 85 (5 Pt 1): 775-80.
42. Zigman A., Yazbeck S., Emil S., Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J. Pediatr. Surg.* 2000 Nov; 35 (11): 1540-2.
43. Zimmerman M.A., Cameron A.M., Ghobrial R.M. Budd-Chiari syndrome. *Clin. Liver. Dis.* 2006 May; 10 (2): 259-73.

THROMBOSIS OF UNUSUAL SITES AND THROMBOPHILIA

Akinshina S.V., Makatsariya A.D.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: thrombosis of unusual sites (hepatic vein thrombosis, splenic vein thrombosis, mesenteric vein thrombosis, ovarian vein thrombosis, retinal vein thrombosis, cerebral vein thrombosis, portal vein thrombosis, axillary and subclavian vein thrombosis) are life-threatening disorders that often goes unrecognized. Most often thrombosis of atypical locations develops in patients with inherited hemostasis defects - genetic thrombophilia. Thrombosis of unusual sites often accompany acquired abnormalities of hemostasis, which include antiphospholipid syndrome, hypercoagulability associated with pregnancy, oral contraceptives use, malignant tumors, in conditions of ovarian hyperstimulation in IVF programs. In case of thrombosis of unusual sites screening for hereditary forms of thrombophilia and antiphospholipid syndrome should be performed and timely administration of anticoagulant therapy is critical. Analysis of genetic and acquired abnormalities of hemostasis allows you to select a group of patients requiring long-term anticoagulation therapy and mandatory anticoagulant prophylaxis in situations with a high risk of thromboembolic complications (pregnancy, surgery).

Key words: thrombosis of unusual sites, genetic thrombophilia, antiphospholipid syndrome, anticoagulant therapy, pregnancy.