

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Е. В. Гуськова, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко

НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Больной М., 41 лет, строитель, поступил в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова в марте 2013 г. с жалобами на одышку без четкой связи с физическими нагрузками, повышение АД максимально до 140/100 мм рт. ст.; диспепсические явления в виде постоянной тошноты, иногда рвоты после приема пищи. Из анамнеза известно, что в сентябре 2004 г., возрасте 32 лет, впервые в жизни появились клинические симптомы, не позволяющие исключить «острый живот». При диагностической лапароскопии были обнаружены микроабсцессы селезенки, локальный серозно-фибринозный перитонит и выполнена спленэктомия с резекцией хвоста поджелудочной железы. При гистологическом исследовании интраоперационных препаратов был выявлен тромбоз селезеночной вены. В последующем

отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение панкреатита с частыми периодами обострения до двух раз в год. По результатам МСКТ органов брюшной полости, выполненном в августе 2010 г., определялось образование в области хвоста поджелудочной железы размерами 44 x 55 мм, трактованное как киста. Данные МСКТ представлены на *рисунке 1*.

Через четыре года, в мае 2008 г., в возрасте 36 лет, без предшествующей клиники стенокардии перенес распространенный инфаркт миокарда передней и боковой локализации, осложнившийся развитием аневризмы левого желудочка с формированием пристеночного тромба. С этого времени принимал варфарин 5 мг/сут (без достижения целевых значений МНО) и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг/сут. В июне 2008 г. по данным ультразвукового исследования сердца: тромб в полости левого желудочка не визуализировался, тем не менее пациент продолжал неконтролируемый прием варфарина. В сентябре 2008 г. в областной больнице проведена коронароангиография, по данным которой гемодинамически значимых изменений в коронарных артериях не зарегистрировано. Начиная с февраля 2009 г. и последующие 5 лет у больного отмечались эпизоды немотивированной слабости, боли давящего характера за грудиной с иррадиацией к углу левой лопатки, сопровождающиеся снижением АД до 90/60 мм рт. ст. и чувством нехватки воздуха, которые служили причиной неоднократных госпитализаций и расценивались как повторные интрамуральные инфаркты ми-

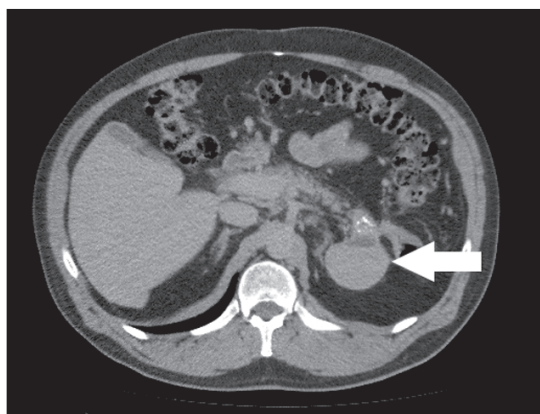
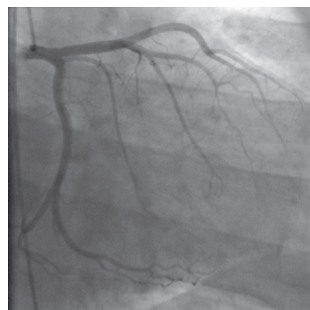


Рисунок 1. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии больного М. от 08.2010 (стрелкой указано образование в области хвоста поджелудочной железы)

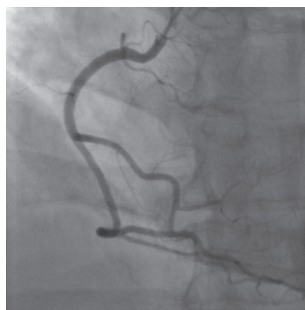
окарда. В марте 2012 г. проводилась повторная коронароангиография, по результатам которой также не выявили атеросклеротического поражения коронарных артерий (рис. 2).

В марте 2013 г. пациент поступил в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова для уточнения природы перенесенных тромботических осложнений в артериальном и венозном бассейнах. Учитывая возникновение тромботических осложнений в молодом возрасте и отсутствие коронарного атеросклероза, был произведен поиск полиморфизмов генов, контролирующих белки системы гемостаза (табл. 1). У пациента были выявлены протромботические мутации: гомозиготное носительство полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа PAI-1 –645 4G/4G и полиморфизмы в генах, контролирующих обмен фолиевой кислоты: гетерозиготное носительство полиморфизмов генов метилен-тетрагидрофолат редуктазы MTHFR 677C/T, 1298A/C, метионин синтазы-редуктазы MTRR 66G/A.

В анализах крови общий холестерин составил 6,45 ммоль/л, отмечено повышение липопротеидов низкой плотности до 4,48 ммоль/л и значительно повышенный уровень липопротеида А до 92 мг/дл. Д-димер, отражающий активацию свертывающей системы крови и усиление процессов фибринообразования, был увеличен до 1,25 мкг/мл. Уровень гомоцистеина в пределах нормы.



Левая коронарная артерия



Правая коронарная артерия

Рисунок 2. Результаты коронароангиографии больного М. от 16.03.2012

Кроме того, на момент госпитализации, обращало на себя внимание пятикратное повышение активности АЛТ, АСТ и восьмикратное повышение активности ГГТП, что трактовалось врачами как следствие злоупотребления алкоголем накануне поступления в институт, тем более что уровни АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ нормализовались в течение недели пребывания в стационаре (табл. 2).

На ЭКГ при поступлении синусовый ритм, отмечались признаки очагово-рубцового поражения миокарда передней и боковой локализации (рис. 3).

По данным рентгенографии органов грудной клетки было обнаружено увеличение левых отделов сердца и правого предсердия, КТИ 54%; уплотнение аорты.

Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование каротидного бассейна обнаружило лишь утолщение комплекса интима-медиа, атеросклеротических бляшек выявлено не было.

По данным эхокардиографии, тромб в полости левого желудочка не определялся, корень аорты – 3,3 см, объем левого предсердия 84 мл; фракция выброса левого желудочка 45–48% (по Симпсону), конечно-диастолический объем левого желудочка 220 мл, конечно-диастолический размер левого желудочка 6,6 см, конечно-систолический размер левого желудочка 4,7 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см, толщина

задней стенки левого желудочка 0,9–1,0 см; снижение локальной сократительной способности миокарда левого желудочка по передней и передне-перегородочной стенкам с переходом на верхушечные сегменты нижней и боковой стенок с формированием аневризмы верхушки; признаков повышения систолического давления в легочной артерии нет.

Семейный анамнез указывал, что мать умерла в возрасте 61 года от инфаркта миокарда,

Таблица 1.

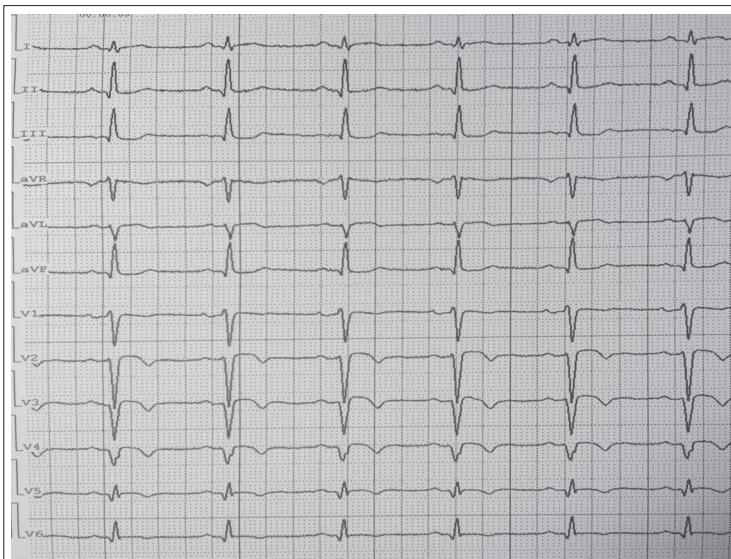
Результаты молекулярно-генетического исследования больного М.

Полиморфизм	Генотип
F V: (фактор свертывания крови V, лейденовская мутация) G1691A	G/G
F II: (фактор свертывания крови II, протромбин) G20210A	G/G
PAI-1: (ингибитор активатора плазминогена 1 типа) 5G (-675)4G	4G/4G
MTHFR: (5,10-метилентетрагидрофолат редуктаза) C677T	C/T
MTHFR: (5,10-метилентетрагидрофолат редуктаза) A1298C	A/C
MTRR: (метионин-синтетаза-редуктаза) A66G	A/G
MTR: (метионин синтетаза) A2756G	A/A

Таблица 2.

Результаты клинического анализа крови больного М. от 05.03.2013 и 12.03.2013

Показатель	Содержание	Норма
Д-димер	1,25 мкг/мл	0–0,5 мкг/мл
Гомоцистеин	13,03	0–30 мг/дл
Общий холестерин	6,45 ммоль/л	3,5–5,2 ммоль/л
ЛПНП-холестерин	4,48 ммоль/л	0,08–4,00 ммоль/л
ЛПВП-холестерин	1,19 ммоль/л	0,09–1,89 ммоль/л
Липопротеид А	92 мг/дл	0–30 мг/мл
АЛТ	204 Ед/л через неделю 38,0 Ед/л	3,0–40,0 Ед/л
АСТ	148 Ед/л через неделю 19,0 Ед/л	3,0–34,0 Ед/л
ГГТ	451 Ед/л через неделю 143,0 Ед/л	10,0–64,0 Ед/л
ЛДГ	311 Ед/л через неделю 240,0 Ед/л	218,0–435,0 Ед/л

**Рисунок 3. Электрокардиограмма больного М. от 04.03.2013**

с молодости отмечалось непрерывно рецидивирующее течение хронического панкреатита с частыми обострениями; об отце сведения отсутствуют.

Что же могло послужить основной причиной столь ранней манифестации артериального и венозного тромбоза? С развитием методов визуализации коронарных артерий стали выявляться случаи возникновения инфаркта миокарда при отсутствии стенозирующего атеросклероза в коронарном бассейне. Так,

по данным польского регистра, у 2,9% больных из 972 пациентов, госпитализированных за период с 2003 по 2008 гг. с острым инфарктом миокарда, по коронарографии отсутствовали гемодинамически значимые поражения коронарных артерий [1]. При этом логичной выглядит гипотеза о том, что в случаях отсутствия коронарного атеросклероза процессы тромбообразования играют немаловажную роль в патогенезе развития инфаркта миокарда. Среди возможных причин развития тромбозов у нашего пациента можно рассматривать роль врожденной тромбофилии и другие факторы риска, такие как нарушение обмена гомоцистеина и гиперлипотеидемия А.

PAI-1 и гомоцистеин

Правомочно предположение, что носительство полиморфизмов в генах контролирующих синтез белков системы гемостаза и обмен фолиевой кислоты может сказаться на частоте тромботических осложнений. Роль гипергомоцистеинемии как одного из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний продолжает обсуждаться. Так, в метаанализе Humphrey L.L. и соавт., проведенном с 1966 по 2006 г. было показано, что увеличение содержания гомоцистеина в плазме крови на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ишемической болезни сердца на 20%, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [2].

По данным многочисленных исследований и метаанализов, хорошо изучено влияние различных аллельных вариантов генов фолатного обмена, а именно метилентетрагидрофолат редуктазы MTHFR C677T, A1298C, метионин синтазы-редуктазы MTRR A66G на метаболизм гомоцистеина и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее в различных работах было продемонстрировано, что носительство аллельного варианта MTHFR C677T ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина плазмы крови и увели-

чивает риск развития ишемической болезни сердца, однако влияние генотипа MTHFR 677 TT на концентрацию гомоцистеина обычно проявляется в условиях сниженного уровня фолиевой кислоты плазмы крови [4, 5].

В исследовании Шахматовой О.О. и соавт., проведенном в 2010 г. на 506 больных со стабильной ИБС, впервые показано, что носительство генотипа метионинсинтазы-редуктазы MTRR AA является наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на концентрацию гомоцистеина [4]. Сходные результаты были получены Gu ant-Rodriguez R. и соавт. в исследовании, выполненном на французской популяции: носительство аллеля А полиморфизма MTRR A66G ассоциируется с гипергомоцистеинемией и является единственным независимым предиктором развития ишемической болезни сердца, в то время как носительство полиморфизма MTHFR A1298C, напротив, играет протективную роль [3]. В той же работе было показано, что концентрация гомоцистеина более 15,2 мкмоль/л достоверно ассоциируется с большей частотой сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергнутых плановому ЧКВ. Восполнение суточной потребности в фолиевой кислоте, витаминах группы В уменьшает как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и потребность в реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС [4, 6].

Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) представляет собой ингибитор сериновых протеиназ, и его повышение в плазме крови может быть причиной снижения фибринолитической активности и усиления процессов тромбообразования [7]. Повышение активности PAI-1 часто встречается у пациентов с ИБС и, по данным проспективных исследований, ассоциируется с риском развития ИМ [8–10]. Носительство аллеля 4G гена PAI-1 ассоциируется с высокой активностью PAI-1 в плазме крови. Имеются данные о том, что распространенность аллеля 4G значительно выше у пациентов с риском ИМ в возрасте до 45 лет, чем у людей такого же возраста из общей популяции.

В нашем клиническом примере пациент М. является гетерозиготным носителем полиморфизмов метилен-тетрагидрофолат редуктазы MTHFR 677C/T, 1298A/C и метионин синтазы-редуктазы MTRR 66G/A, однако уровень гомоцистеина в пределах нормальных значений. Кроме того, гомозиготное носительство полиморфизма PAI-1 –645 4G/4G также могло способствовать развитию тромботических осложнений.

Липопротеид а

В настоящее время липопротеид а (ЛП (а)) рассматривается как один из маркеров сердечно-сосудистого риска [11]. Согласно данным метаанализа Danesh J. и соавт. повышение содержания ЛП (а) более 25–30 мг/дл вне зависимости от других факторов увеличивает риск ИБС в 1,7 раза [12].

Установлено, что повышенное содержание ЛП (а) коррелирует с риском развития инфаркта миокарда у пациентов без гемодинамически значимых изменений коронарного бассейна и риском развития повторных ИМ. Возможно, это связано со структурной гомологией апобелка апо (а), присутствующего в частице ЛП (а), и плазминогена. В экспериментах *in vitro* показано, что Апобелок апо (а) способен подавлять фибринолиз, повышая синтез ингибитора активатора плазминогена 1-го типа эндотелием [7].

Таким образом, у нашего пациента М. был обнаружен гомозиготный полиморфизм 4G/4G гена PAI-1, повышенное содержание ЛП (а) и носительство полиморфизмов генов, контролирующих фолатный цикл, что может быть причиной имевших место тромботических осложнений.

Наличие тромба в полости левого желудочка является показанием для терапии антагонистами витамина К с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в течение как минимум 3 мес. [15, 16]. У больных с тромбозом левого желудочка, перенесшим ИМ, терапию АВК следует сочетать с двойной антитромбоцитар-

ной терапией [17]. Недавние исследования показали, что частота развития тромбоза в полости левого желудочка составляет около 15% у пациентов с передним инфарктом миокарда [28, 29] и увеличивается до 27% при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40% [30].

Эффективность антикоагулянтной терапии была подтверждена Vaitkus P.T. и соавт. в метаанализе 11 исследований, объединившем 856 пациентов с трансмуральным ИМ [30]. Назначение антагонистов витамина К совместно с АСК уменьшало относительный риск формирования тромба в полости левого желудочка (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,20–0,52) и риск системных эмболий (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,04–0,52). Стоит отметить, что частота системных эмболий регистрировалась достоверно больше в группе пациентов с тромбозом полости левого желудочка, чем в группе пациентов без тромбоза (ОШ 5,45; 95% ДИ 3,02–9,83).

В нашем случае, с учетом наличия у больного значимой систолической дисфункции миокарда левого желудочка, обширной рубцовой зоны по передней поверхности сердца, аневризмы левого желудочка с тромбозом в течение 1 мес. после ИМ, носительства протромботических полиморфизмов, а также относительно низком риске кровотечений, возможно продолжение терапии антагонистами витамина К на неопределенно долгое время [15]. В качестве АВК был выбран варфарин.

Лечение варфарином

Подбор оптимальной дозы варфарина остается непростой задачей для практикующего врача. В качестве стартовой дозы варфарина целесообразно использовать 5–7,5 мг в течение первых двух суток с дальнейшим титрованием дозы для достижения целевого уровня МНО. Во время подбора дозы контроль МНО осуществляется 1 раз в 2–3 дня. После получения двух последовательных взятых результатов МНО, близких к целевому диапазону, доза варфарина считается подобранной, и в дальней-

шем контроль МНО может осуществляться 1 раз в месяц. Перед назначением варфарина необходимо оценить наличие противопоказаний. Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тыс.). Все остальные состояния являются относительными противопоказаниями и выбор осуществляется на основании индивидуального соотношения пользы и риска кровотечений. Перед назначением варфарина необходимо уточнить наличие геморрагических осложнений в анамнезе и провести обследование, направленное на поиск потенциальных источников кровотечения [18].

Варфарин является лекарством, для которого характерны межиндивидуальные различия в антикоагуляционном ответе, обусловленные рядом факторов: диета, лекарственное взаимодействие, соматическое состояние пациента, возраст, а также генетические особенности, определяющие фармакокинетику и фармакодинамику препарата [19].

Известны алгоритмы расчета дозы варфарина, основанные на результатах генотипирования и других факторах, влияющих на подбор дозы варфарина. Варфарин метаболизируется преимущественно изоформой CYP2C9 системы цитохрома P450. Носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется со снижением метаболической активности цитохрома CYP2C9, увеличивая концентрацию варфарина, тем самым повышая риск геморрагических осложнений [20, 21]. Вторым по значимости полиморфизмом является локус, кодирующий первую субъединицу белкового комплекса – витамин К-эпоксид редуктазы (VKORC1). Варфарин подавляет регенерацию восстановленной формы витамина К, ингибируя витамин К-эпоксид редуктазу. Носителям мутантных аллелей требуется меньшая поддерживающая доза варфарина, при этом частота кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции у них выше.

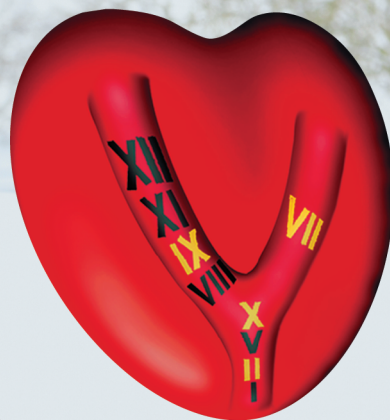
Результаты отечественного исследования ВАРФАГЕН показали, что частота полиморфизмов генов, определяющих повышенную чувствительность к варфарину (AA VKORC1, CYP2C9 *2/*2, CYP2C9*3/*3, CYP2C9*2/*3), составляет 18,9% в российской популяции. Носительство вышеперечисленных полиморфизмов увеличивает риск развития кровотечений. Подбор дозы варфарина на основании генотипирования, по сравнению со стандартным алгоритмом, способствует уменьшению количества дней, требующихся для подбора индивидуальной дозы варфарина, и уменьшению частоты кровотечений, но не является рутинным в повседневной практике.

Нельзя не оставить без внимания результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием ривароксабана ATLAS ACS 2-TIMI [13] 51 у пациентов, недавно перенесших ОКС. Добавление ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии АСК или АСК + тиаенопирин существенно снижает как показатель кардиоваскулярной смерти, так и частоту смерти от всех причин, однако увеличивает частоту встречаемости клинически значимых, но не фатальных кровотечений. При этом частота кровотечений была дозозависимой и повышалась пропорционально дозе препарата: относительный риск (ОР) кровотечений составил 2,21; 3,35; 3,60 и 5,06 для доз 5, 10, 15 и 20 мг/сут соответственно ($p < 0,0001$). В данном случае назначение ривароксабана является нецелесообразным в виду отсутствия исследований о назначении пероральных антикоагулянтов у пациентов с врожденными тромбофилиями и умеренной систолической дисфункцией миокарда левого желудочка.

К сожалению, очень сложно добиться значительного понижения уровня ЛП (а). Традиционные подходы, такие как физические нагрузки, уменьшение потребляемых калорий, применение статинов, направленное на снижение, в первую очередь, уровня ЛПНП-холестерина, но не на ЛП (а). Из известных

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc On-line
- Калькулятор HAS-BLED On-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина On-line
- Вопросы-ответы специалиста
- Памятка для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию
- Анонсы Антитромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда, профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика проходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепными кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического белка C или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея, редко: эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru. Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения, Дата выпуска рекламы: декабрь 2013.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

реклама

липотропных препаратов лишь высокие дозы никотиновой кислоты приводили к снижению ЛП (а) на 20–30%, при этом комбинация статинов с ниаином изучалась в небольшом количестве работ. Так, в работе Ежова М. С., в метаанализе из 11 рандомизированных исследований, включающем 2682 человека из активной группы и 3934 человека из группы контроля, показано, что назначение ниаина 1–3 г/сут уменьшает как содержание атерогенных фракций холестерина, так и риск больших коронарных событий на 25% (95% ДИ: 13–35%), инсульта на 26% (8–14%) и сердечно-сосудистых событий на 27% [23–25].

Положительные эффекты никотиновой кислоты отмечены в относительно небольших испытаниях с суррогатными конечными точками, не предназначенных для оценки действия на исходы заболевания. Так, исследование AIM-HIGH, проведенное с использованием никотиновой кислоты длительного высвобождения в высокой дозе как дополнения к терапии статинами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышенными триглицеридами и низким уровнем ХС-ЛПНП, было преждевременно остановлено за 18 мес. до запланированного срока, т.к. в этой популяции пациентов отмечено необъяснимое увеличение количества ишемических инсультов [26].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов назначение никотиновой кислоты показано при уровне ЛП (а) более 50 мг/дл с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений [23]. Тем не менее, учитывая анамнестические данные о наличии панкреатита у нашего пациента, возможно повреждение слизистой оболочки желудка и увеличение риска развития геморрагических осложнений, при сопутствующей терапии АСК и АВК. Поэтому от назначения никотиновой кислоты в нашем случае решено воздержаться. С целью нормализации уровня ЛП (а) возможно проведение экстракорпоральных методов лечения (ЛП (а)-аферез) при повышении ЛП (а) более 60 мг/дл у больных с ИБС, особенно в со-

четании с рефрактерной к терапии гиперхолестеринемией (класс доказательности Па С) [14]. Однако проведение ЛП (а)-афереза является дорогостоящим и используется в весьма ограниченном числе лечебных учреждений.

Таким образом, нашему пациенту необходимо продолжение терапии, направленной на устранение симптомов и замедление прогрессирования сердечной недостаточности. Рекомендован прием и-АПФ, бета-блокаторов, статинов. Также больному требуется строгий контроль уровня общего холестерина и ЛПНП с последующей коррекцией дозы статинов. При сохранении высокого уровня ЛП (а), развитии повторных ишемических эпизодов возможно рассмотреть вопрос о назначении никотиновой кислоты. Хотелось бы отметить, что патогенетическим лечением, направленным на профилактику повторных тромботических осложнений, является продолжение терапии АСК и варфарином под строгим контролем МНО.

Данный случай демонстрирует абсолютную необходимость назначения варфарина с целью профилактики тромботических осложнений у молодого пациента с врожденной тромбофилией.

Литература.

1. Patients with no significant lesions in coronary arteries and ST-segment elevation myocardial infarction have worse outcome than patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiologia Polska*, 2010; 68 (11):1211–1217.
2. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, Public Health and Preventive Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR 97239–3098, USA. *Mayo Clin Proceedings*, 2008; 83 (11):1203–12.
3. Guéant-Rodriguez RM, Juillié Y, Candito M, et al. Association of MTRRA66G polymorphism (but

not of MTHFR C677T and A1298C, MTR A2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population. *Thromb Haemost*, 2005; 94 (3):510–515.

4. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Панченко Е.П. Нарушение обмена гомоцистеина как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на прогноз и возможности медикаментозной коррекции. *Кардиология*, 2010;1:42–50.

5. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. and the MTHFR Studies Collaboration Group MTHFR 677C T Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*, 2002;288 (16):2023–2031.

6. Joelllyn M., Abraham, MD. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleveland clinic journal of medicine*, 2010;77 (12) (2011):911–918.

7. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999:312–326.

8. Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2006;2:56–65.

9. Krzysztof C., Tadeusz P., et al. 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with a risk of coronary artery disease, but only in younger people. *New Medicine*, 2003;3:65–68.

10. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011), 32:1769–1818.

11. Рекомендации европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012.

12. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*, 2000. 102:1082–1085.

13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al./

Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. *N Engl J Med.*, 2012, Jan 5. 366 (1):9–19.

14. Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009;8 (6). Приложение 6:163–188.

15. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012; 33: 2569–2619.

16. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141: e637S–e668S.

17. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 2012;33:1635–1701.

18. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: Мед. информ. агентство, 2007. С. 144.

19. Кропачева Е.С. Актуальные вопросы терапии Варфарином для практикующих врачей. *РМЖ*, 2012;20 (14):686–692.

20. Allelic variants in the CYP2C9 and VKORC1 loci and interindividual variability in the anticoagulant dose effect of warfarin in Italians. P. Borgiani, C. Ciccacci, V. Forte, et al. *Pharmacogenomics*, 2007;8 (11):1545–1550.

21. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. D. Herman, I. Locatelli, I. Grabnar, et al. *Pharmacogenomics J.*, 2005;5 (3):193–202.

22. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012;33:2569–2619.

23. Ежов М. В. Липопропротеид (а) и его роль в развитии коронарных осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.06, 03.00.04. М., 2009.

24. Borge G, Nordestgaard, M, John Chapman et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*, 2010;31:2844–2853.

25. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2004;24 (12):2219–2226.

26. The AIM-HIGH Study: How it Impacted Our Understanding of HDL Cholesterol in Cardiovascular Health. *Dartmouth undergraduate Journal of Science*, Accessed 4 November 2011:28–30.

27. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al.//Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 1990;154:790–800.

28. Osherov AB, Borovik-Raz M, Aronson D, et al.// Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J.*, 2009;1576:1074–1080.

29. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol.*, 2010;1069:1197–1200.

30. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*, 1993;224:1004–1009.