

**ХАФИЗЬЯНОВА Р.Х., ЛАРИОНОВ М.В.**

616.16-005.6

Казанский государственный медицинский университет  
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

## Современные взгляды на этиологию и патогенез острых венозных тромбозов

**Ларионов Михаил Викторович**кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 1  
с курсом онкологии, анестезиологии и реаниматологии, врач-хирург отделения сосудистой хирургии № 2 РКБ МЗ РТ  
420033, г. Казань, ул. Батыршина, д. 20, кв. 33, тел. (843) 544-58-66

*Статья посвящена вопросам этиологии и патогенеза острых венозных тромбозов. Представлены современные эпидемиологические данные о распространенности тромбозов и тромбозэмболических осложнений. Приведены факторы риска тромбозэмболии с указанием значимости каждого фактора. Рассмотрены биохимические процессы, приводящие к формированию тромбов в просвете венозных сосудов, а также клеточные механизмы, контролирующие эти процессы.*

**Ключевые слова:** тромбоз, тромбозэмболия, этиология, патогенез.

**HAFIZYANOVA R.CH., LARIONOV M.V.**Kazan State Medical University  
Republican Clinical Hospital RT, Kazan

## Contemporary views on the etiology and pathogenesis of acute venous thrombosis

*The article deals with the etiology and pathogenesis of acute venous thrombosis. The latest epidemiological data on the incidence of thrombosis and thromboembolic complications are presented. The risk factors for thromboembolism, indicating the importance of each factor are presented. The biochemical processes leading to the formation of blood clots in the lumen of the veins, as well as cellular mechanisms that control these processes are examined.*

**Keywords:** thrombosis, thromboembolism, etiology, pathogenesis.

Актуальность и социальная значимость какого-либо заболевания определяется двумя основными факторами — распространенностью среди населения и степенью опасности патологического состояния для жизни и здоровья человека. Очевидно также, что необходимость более глубокого изучения и обсуждения конкретной проблемы зависит от того, насколько современный уровень медицины позволяет защитить пациента от развившейся угрозы для его здоровья.

В современной флебологической практике проблема венозных тромбозов и тромбозэмболизма занимает лидирующее положение в силу следующих аргументов. Частота тромбозов

глубоких вен нижних конечностей в общей популяции ежегодно составляет приблизительно 160 на 100 000 человек, около 30% из них погибает в ближайший месяц, еще у 20% больных в течение последующих двух лет развивается рецидив заболевания [1, 2]. Частота фатальной тромбозэмболии легочных артерий (ТЭЛА) составляет 60 на 100 000 населения, что превышает суммарное значение показателей смертности от рака молочной железы, синдрома иммунодефицита и дорожно-транспортных происшествий [3-5]. Результаты аутопсий показывают, что около 80% случаев глубоких венозных тромбозов и легочной тромбозэмболии остаются недиагностированными даже в том случае,



**Таблица 1.**  
**Факторы риска тромбозов**

Факторы	Риск
Возраст Хирургические вмешательства  Травма Онкология Эпизоды тромбозов в анамнезе	Возрастание риска в 1,9 раза на каждые 10 лет Общая хирургия — 19% Нейрохирургия — 24% Операции на бедре/коленном суставе — 48-61% 58% пациентов 15% пациентов 2-9% пациентов (у 40% пациентов с посттромбофлебитической болезнью при наличии V фактора Лейдена риск увеличивается в 2,4 раза)
Первичные гиперкоагуляционные состояния Дефицит антитромбина III, протеинов C и S Наличие V фактора Лейдена: Гетерозиготы Гомозиготы Протромбин 20210A Увеличение фактора VIII Гипергомоцистеинемия Отягощенный наследственный анамнез Прием оральных контрацептивов	Риск возрастает: в 10 раз  в 8 раз в 80 раз в 4 раза в 6 раз в 2,5-4 раза в 2,9 раза в 2,9 раза (в 30-50 раз при наличии V фактора Лейдена) Риск возрастает в 2-4 раза
Заместительная терапия эстрогенами Имобилизация  Беременность и послеродовой период	Возрастание риска в 2 раза (предоперационный период) Беременность — 0,075% беременных Послеродовой период — 2,3-6,1 случая на 1000 пациенток 12% пациентов с установленным катетером Волчаночный антикоагулянт — возрастание риска в 6 раз Антитела к кардиолипидам — возрастание риска в 2 раза 1,2-7,1% пациентов
Бедренный катетер Наличие антител к фосфолипидам	Показатель варьирует
Воспалительные заболевания толстой кишки Ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей, инфаркт миокарда	

если являются непосредственно причиной смерти пациента [6]. Из этого следует, что истинная распространенность в популяции значительно выше приводимых цифр.

Важно также помнить, что, по данным разных авторов, в 33-87% случаев результатом перенесенного острого венозного тромбоза в системе нижней полой вены является развитие посттромбофлебитической болезни — трудно поддающегося лечению, инвалидизирующего заболевания [7].

Приведенные данные убедительно демонстрируют высокую значимость и актуальность венозных тромбозов, а также свидетельствуют о том, что данная проблема должна являться объектом внимания не только сосудистых хирургов, но и всей медицинской общественности.

Сформулированная R. Virchow триада пусковых механизмов активизации тромбообразования лежит в основе патологических состояний, сопровождающихся формированием тромбов. При этом следует представлять, что наличие одного из тромбогенных факторов, будь то повреждение интимы сосуда, нарушение ламинарного тока крови или дисбаланс в свертывающей системе, совершенно необязательно приводят к внутрисосудистому формированию кровяных сгустков. Более того, выраженность тромбогенного эффекта у них не является одинаковой. Повреждения венозной стенки недостаточно для

формирования тромба, однако роли биологического повреждения эндотелия уделяется большое внимание. В условиях, способствующих тромбообразованию, нормальный эндотелий может демонстрировать протромботическую активность, продуцируя тканевой фактор, фактор von Willebrand, фибриноктин. Стаз как самостоятельный фактор также не является достаточным условием для развития тромбоза при отсутствии в крови повышенного количества прокоагулянтов [8]. Несмотря на то, что стаз облегчает лейкоцитарную адгезию лейкоцитов к эндотелию и тем самым обуславливает гипоксию эндотелия, его основная роль заключается в аккумуляции активированных прокоагулянтов. Наиболее важным фактором, определяющим развитие большинства эпизодов острых венозных тромбозов, является дисбаланс в свертывающей системе [9]. Он тесно связан с большинством факторов риска развития тромбозов, включая возраст, онкологические заболевания, травмы, первичные гиперкоагуляционные состояния, беременность и прием оральных контрацептивов (таблица 1).

Первичными зонами формирования тромботических масс в нижних конечностях являются зоны под клапанами в венозных синусах икроножных мышц и участки слияния вен, где дисбаланс свертывающей системы потенцируется стазом крови. Вены голени являются наиболее частыми первоисточ-

никами венозных тромбов. При этом было выявлено, что 40% проксимальных тромбов изначально локализовались в илеофemorальном сегменте. При благоприятных местных условиях происходит рост тромба от его верхушки в виде сети из волокон фибрина с адгезированными тромбоцитами и эритроцитами.

С момента образования тромба последовательно запускаются механизмы острого и хронического воспаления в стенке вены и в самом сгустке, результатом которых являются нарастание тромба, организация и реканализация тромботических масс. Ведущую роль в развитии данных процессов играют селектины (P- и E-селектин). Селектины являются первыми регуляторными гликопротеинами, продуцируемыми активированными эндотелиальными клетками и тромбоцитами. При моделировании острого тромбоза нижней полой вены на мышцах и крысах было показано, что P-селектины начинают проявлять регуляторную активность в венозной стенке через 6 часов после развития тромбоза и способствуют распространению тромба, тогда как активность E-селектинов была выявлена на 6-й день с увеличением в последующие дни и ассоциирована с процессами организации сгустков [10].

Регуляторная активность селектинов связана с образованием микрочастиц, являющихся фрагментами клеточных мембран, которые обладают прокоагуляционными свойствами и модулируют воспалительные процессы между клетками крови и эндотелием. Микрочастицы, производные тромбоцитов, участвуют в развитии тромбоза при гепарин-индуцированной тромбоцитопении [11]. Биологическая роль микрочастиц, производных лейкоцитов, связана с активацией эндотелиальных клеток и индукцией гена цитокинов [12]. Кроме того, микрочастицы, производные эндотелиальных клеток, индуцируют освобождение антигена тканевого фактора моноцитов и увеличивают его экспрессию [13]. В исследованиях было показано, что ингибирование селектинов и комбинированный дефицит генов P-селектина/E-селектина приводят к уменьшению продукции микрочастиц и торможению процессов тромбообразования.

Формирование тромба, окклюзирующего просвет вены, активизирует защитные механизмы, направленные на восстановление просвета сосуда. На моделях животных было показано, что на ранней стадии происходит инфильтрация сгустка нейтрофилами, которые к 8-му дню замещаются преимущественно моноцитами [14]. Несмотря на то, что нейтрофилы повреждают венозную стенку, они также важны для растворения тромба на ранних этапах благодаря потенцированию тромболизиса и коллагенолизиса. Моноциты играют наиболее важную роль в процессах организации и реканализации тромба, являясь источниками фибринолитических и цитокиновых медиаторов на более поздних сроках. Кроме того, моноциты, ассоциированные с тромбом, представляют собой первичные источники активаторов тканевого и урокиназного плазминогена [15]. Цитокины, хемокины и воспалительные факторы, такие как фактор некроза опухоли альфа, потенцируют воспаление. Процесс растворения тромба напоминает заживление раны, включая участие факторов роста, депонирование коллагена, экспрессию и активацию металлопротеиназ.

На макроуровне реканализация тромба происходит через сложные процессы, включающие внешний и внутренний тромболизис, периферическую фрагментацию, неоваскулогенез и ретракцию. При отсутствии прогрессии тромбоза конечным результатом является восстановленный просвет вены с небольшим фиброзным возвышением в месте изначального прикрепления тромба к стенке сосуда. К сожалению, процесс реканализации вены может сопровождаться повреждением клапанного аппарата и самой венозной стенки, что приводит к развитию клапанной недостаточности. Клинические исследования с применением ультразвуковой диагностики показа-

ли, что признаки реканализации диагностируются на 7-й день у 44% пациентов и у 100% больных при обследовании на 90-й день [16]. Полная реканализация наступает в среднем у половины пациентов на сроках от 6 до 9 месяцев [17].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей: учебно-методические рекомендации под ред. Ю.Л. Шевченко. — Москва, 2006. — ФГУ «НМЦХ им. Н.И. Пирогова Росздрава». — 24 с.
2. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. Chest. 2004; 126: 338-400.
3. Sinha I., Galland R.B. Audit of venous thromboembolic prophylaxis in emergency general surgical admissions. Phlebology 2006. — Vol. 21. — № 2. — P. 70-73.
4. Enoch S., Blair S.D. Exclusion of deep vein thrombosis by measuring spot skin temperatures using a hand-held thermo-comparator. Phlebology 2003. — Vol. 18. — № 4. — P. 187-191.
5. Варданян А.В. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения — реальная опасность и современные методы профилактики. Ангиология и сосудистая хирургия. 2008; 14: 1: 67-72.
6. Feied CF: Pulmonary embolism. In: Rosen P., Barkin R.M., eds. Emergency Medicine Principles and Practice. — Vol. 3. — 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1998: Chapter 111.
7. Sillesen H., Just S., Jørgensen M., Bækgaard N. Catheter directed thrombolysis for treatment of ilio-femoral deep venous thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent chronic venous insufficiency. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30. — P. 556-562.
8. Thomas D.P., Merton R.E., Hockley D.J. The effect of stasis on the venous endothelium: an ultrastructural study. Br J Haematol 1983; 55: 113-22.
9. Meissner M.H., Wakefield T.W., Ascher E et al. Acute venous disease: Venous thrombosis and venous trauma. J Vasc Surg 2007; 46: 25S-53S.
10. Myers D., Jr., Farris D., Hawley A., Wroblewski S., Chapman A., Stoolman L. et al. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. J Surg Res 2002; 108: 212-21.
11. Walenga J.M., Jeske W.P., Messmore H.L. Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis 2000; 10 (Suppl 1): 13-20.
12. Mesri M., Altieri D.C. Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in a JNK1 signaling pathway. J Biol Chem 1999; 274: 23111-8.
13. Sabatier F., Roux V., Anfosso F., Camoin L., Sampol J., Dignat-George F. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity. Blood 2002; 99: 3962-70.
14. Wakefield T.W., Linn M.J., Henke P.K., Kadell C.A., Wroblewski S.K., Sarkar M. et al. Neovascularization during venous thrombus organization: A preliminary study. J Vasc Surg 1999; 30: 885-93.
15. Soo K.S., Northeast A.D., Happerfield L.C., Burnand K.G., Bobrow L.G. Tissue plasminogen activator production by monocytes in venous thrombolysis. J Pathol 1996; 178: 190-4.
16. Killewich L.A., Bedford G.R., Beach K.W., Strandness D.E., Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. J Vasc Surg 1989; 9: 89-97.
17. Van Ramshorst B., van Bemmelen P.S., Honeveld H., Faber JAJ, Eikelboom B.C. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. Circulatio. 1992; 86: 414-9.