

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ — ФАКТОРЫ РИСКА, СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ

Н.М. Бабадаева¹,
Н.А. Шостак¹,
А.И. Кириенко²

¹Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова;

²Кафедра факультетской терапии
им. С.И. Спасокукоцкого
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Наталья Марковна Бабадаева shostakkaf@yandex.ru

В статье представлены подходы к оценке приобретенных и врожденных факторов риска у больных венозными тромбозами. Диагностика и целенаправленное изучение тромбофилий обусловлены особенностями тактики лечения и профилактики тромботических состояний. Медикаментозная терапия и профилактика венозных тромбозов включают в себя различные группы антикоагулянтов, обладающих разными механизмами антикоагулянтного действия, что позволяет осуществлять индивидуальный подход к тактике ведения больного венозными тромбозами.

Ключевые слова: венозные тромбозы, факторы риска, тромбофилия, непрямые антикоагулянты

VENOUS THROMBOSES: RISK FACTORS, MANAGEMENT STRATEGY

N.M. Babadayeva¹, N.A. Shostak¹, A.I. Kiriyenko²

¹Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy; ²S.I. Spasokukotsky Department of Faculty Therapy,
Russian State Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow

The paper describes approaches to assessing acquired and congenital risk factors in patients with venous thromboses. The diagnosis and goal-oriented study of thrombophilia are determined by the specific features of treatment policy and prevention of thrombotic events. Medical therapy and prevention of venous thromboses involve different groups of anticoagulants that have various mechanisms of anticoagulant action, which allows an individual approach to be applied to management tactics in a patient with venous thrombosis.

Key words: venous thromboses, risk factors, thrombophilia, indirect anticoagulants

Введение

Артериальные, венозные тромбозы и тромбоэмболический синдром — наиболее распространенные виды патологии современного человека. Несмотря на разработку многочисленных методов их профилактики и лечения, тромбозы продолжают рассматриваться как основная причина смерти и нетрудоспособности населения индустриально развитых стран мира [1, 2]. Так, в США регистрируется минимум 5 млн случаев венозных тромбозов в год, причем у 10% больных течение заболевания осложняется развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а у 50 000 больных приводит к летальному исходу [3, 4]. По данным В. Dahlback (1995), от ТЭЛА ежегодно умирает 1 из 1000 жителей планеты.

Заболевания, связанные с тромбообразованием, были известны за 2000 лет до н. э., однако впервые четкое представление о тромбозе как внутрисосудистом свертывании крови было сформулировано в 1856 г. Р. Вирховом, предположившим,

что патофизиология тромбоза включает 3 взаимосвязанных фактора («триада Вирхова»): изменения в сосудистой стенке (повреждение эндотелия), изменения гемодинамики (стаз крови), нарушения свертываемости крови.

Известны следующие тромбогенные факторы: стимуляция или повреждение сосудистой стенки, активация тромбоцитов, активация факторов свертывания крови, ингибирование фибринолиза, стаз крови. К защитным механизмам, препятствующим возникновению тромбоза, относятся антикоагулянтная активность эндотелия, нормальное количество и функция естественных ингибиторов сериновых протеаз, клиренс активных протеаз печенью и ретикулоэндотелиальной системой, неповрежденная фибринолитическая система. Избыточное количество тромбогенных факторов и/или недостаточность защитных механизмов являются основными причинами образования тромба. Хотя патогенез формирования тромба одинаков в разных участках системы кровообращения, существу-

ет значительная разница в механизмах образования артериального и венозного тромбов.

Одним из факторов образования артериального тромба, как и ускорения атеросклероза, является активация тромбоцитов. Артериальный тромб формируется преимущественно тромбоцитами и фибрином; венозный тромб состоит из фибрина и эритроцитов и может содержать различное количество тромбоцитов и лейкоцитов. Венозный тромбогенез отличается от артериального типом нарушения равновесия между тромбогенным и защитным механизмами. При венозном тромбозе основные факторы риска — системная гиперкоагуляция с нарушенным механизмом ингибирования и стаз крови. Считается, что поражение стенки сосуда имеет место не во всех случаях и носит вторичный характер.

Начало 1990-х годов ознаменовалось рядом крупнейших открытий в области клинической гемостазиологии, которые позволили по-новому взглянуть на проблему венозного тромбообразования.

Тромбофилия — патогенетическая основа венозных тромбозов

На XV Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу (Иерусалим, 1995) и на XIII соб-

рании Европейского и Африканского отделений Международного общества гематологов (Стамбул, 1996) термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» были объединены в единое понятие «тромбофилия», под которым в настоящее время подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [1, 5].

Выделяют первичные (генетически обусловленные) и вторичные (приобретенные, симптоматические) формы тромбофилий, отличающиеся друг от друга по этиологии, характеру нарушений гемостаза, осложнениям и прогнозу, требующие дифференцированного подхода к профилактике и лечению, однако нередко протекающие со сходными клиническими проявлениями. В табл. 1 приведены сводные данные об известных факторах риска тромбозов, лежащих в основе врожденных и приобретенных тромбофилий.

Важно отметить, что изучение проблемы тромбофилии давно вышло за рамки отдельных областей медицины (гематология, хирургия). Тромбофилический статус, лежащий в основе венозных тромбозов и их тромбоэмболических осложнений, нередко проявляется и акушерской патологией (невынашивание беременности, поздние гестозы, бесплодие, нарушения роста плода), тромбоваскулярными осложнениями при ревматических заболеваниях, сердечно-сосудистой патологией. В практической деятельности врачи разных специальностей могут встретиться с больным с уже развившимся флеботромбозом, с ранее перенесенными тромбоэмболическими состояниями или с больным, имеющим факторы риска тромбозов, но в отсутствие клинической реализации гиперкоагуляции.

Известно, что риск развития тромботических состояний увеличивается приблизительно в 2 раза каждые 10 лет продолжительности жизни в связи со снижением двигательной активности, усугублением нарушения кровотока и венозного стока,

Таблица 1. *Первичные (генетически обусловленные) и приобретенные варианты тромбофилий у больных венозными тромбозами*

Первичная (генетически обусловленная) тромбофилия

G1691A мутация в гене V фактора свертывания крови (фактор V Leiden)
G20210A мутация в гене протромбина (II фактор свертывания крови)
Гомозиготная мутация C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР)
Дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III — АТ III; протеинов C и S)
Синдром «липких» тромбоцитов
Гипергомоцистеинемия (ГГЦ)
Повышение активности или количества VIII фактора свертывания
Редкие причины (дисфибриногенемия, дефицит факторов XII, XI, кофактора гепарина II, плазминогена)

Приобретенные состояния

Злокачественные новообразования
Хирургические вмешательства
Травма (особенно переломы длинных костей)
Беременность и послеродовой период
Прием оральных контрацептивов, заместительная терапия в постменопаузальном периоде
Имобилизация
Миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия, тромбоцитемия, миелопролиферативные изменения, эссенциальная тромбоцитемия)
ГГЦ
Застойная сердечная недостаточность
Нефротический синдром (потеря АТ III с мочой)
Гипервязкость
Макроглобулинемия Вальденстрема
Миеломная болезнь
Антифосфолипидный синдром (АФС)
Постоянный центральный венозный катетер
Воспалительные заболевания кишечника
Ожирение

уменьшением эластичности и податливости сосудистой стенки, снижением фибринолитической активности. Однако значительную долю среди пациентов с тромбозами составляют люди молодого и среднего, т.е. трудоспособного возраста, что обуславливает не только большую медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы. Таким образом, структура тромбофилии в различных возрастных группах больных венозными тромбозами достаточно гетерогенна; с целью дифференцированного подхода к профилактике и лечению флеботромбозов требуют уточнения характер нарушений гемостаза и особенности клинического течения заболевания.

Роль приобретенных и наследственных факторов риска в развитии флеботромбозов

Злокачественные новообразования

Предрасположенность к тромбозам у больных злокачественными заболеваниями впервые описана Труссо в 1865 г. Известно, что венозные тромбозы могут предшествовать недиагностированным злокачественным новообразованиям и встречаются у 20% больных с идиопатическими венозными тромбозами [6]. Примерно у 15% больных онкологическими заболеваниями развиваются тромбоэмболические осложнения, нередко резистентные к проводимой терапии. Наиболее часто флеботромбозы наблюдаются при раке желудка, аденокарциноме молочной железы, легких, предстательной, поджелудочной железы, тонкой кишки. Приблизительно у 90% пациентов со злокачественными новообразованиями развивается гиперкоагуляция за счет повышения прокоагулянтных факторов (фибриногена или продуктов деградации фибрина, тромбоцитоза) и снижения активности и количества антикоагулянтов (АТ III, протеинов С и S). Химиотерапевтическое лечение также ассоциировано с высоким риском развития тромбозов за счет ингибирования фибринолиза и снижения концентрации естественных антикоагулянтов.

Хирургическое вмешательство

При хирургических вмешательствах, особенно ортопедических и гинекологических операциях, выделяется большое количество тканевого тром-

бопластина, способствующего активации свертывания крови и развитию тромбозов, что зависит от продолжительности и вида операции и последующей иммобилизации. Частота венозных тромбозов у общехирургических больных составляет приблизительно 20%, при нейрохирургических операциях — 25% и возрастает до 50—60% у больных, которым проводились ортопедические вмешательства (эндопротезирование коленного и тазобедренного сустава). В табл. 2 представлены категории риска тромбоэмболических осложнений послеоперационного периода [6].

Травма

Травма значительно повышает риск венозных тромбозов, особенно у больных старшего возраста, при переломах шейки бедра или костей голени, при повреждении позвоночника. Гиперкоагуляция может объясняться длительной иммобилизацией, венозным стазом при шоковых состояниях, катеризацией центральных вен.

Длительная иммобилизация

Снижение работы мышечной помпы икроножных мышц усиливает стаз в венах стопы, что имеет место при иммобилизации в послеоперационном периоде, у больных, соблюдающих длительный постельный режим, при синдроме «экономкласса» (длительное вынужденное положение при авиаперелетах).

Прием оральных контрацептивов

Прием оральных контрацептивов считается независимым фактором риска венозных тромбозов. Это связано с тем, что эстрогены могут повысить активность факторов VII, VIII, IX, X, увеличить синтез протромбина, фибриногена, повысить агрегацию тромбоцитов и вязкость крови и уменьшить образование АТ III и протеина S. Препараты, ингибирующие лактацию, используемые при карциноме простаты и в качестве гормональной заместительной терапии в постменопаузе, также повышают риск развития тромбоэмболических осложнений.

Беременность и роды

Рассматриваются как существенный фактор развития тромбозов в связи с нарушением кровотока в результате механического сдавления веноз-

Таблица 2. Категории риска послеоперационных тромбоэмболических осложнений

Категория риска	Характеристика
Низкий	Возраст моложе 40 лет, отсутствие других факторов риска; неосложненные абдоминальные или торакальные операции; возраст старше 40 лет, отсутствие других факторов риска тромбоза, абдоминальные или торакальные операции длительностью менее 30 мин
Средний	Возраст старше 40 лет; абдоминальные или торакальные операции длительностью более 30 мин
Высокий	Тромбозы в анамнезе; операции на брюшной полости и полости малого таза по поводу злокачественных новообразований, ортопедические операции на нижних конечностях

ных сосудов и дилатации глубоких вен в III триместре беременности и родах, а также в связи с физиологической гиперкоагуляцией (увеличение содержания фибриногена, VII, VIII, IX факторов свертывания, снижения фибринолитической активности).

Генетически обусловленные факторы риска

Предпосылкой для изучения механизмов развития венозных тромбозов у лиц молодого возраста, особенно в отсутствие возможных приобретенных факторов тромбообразования, было предположение о лежащих в основе нарушений гемостаза при тромбозах генетических дефектах. Это предположение подтверждено О. Egeberg, описавшим в 1965 г. наследственно обусловленный дефицит важнейшего физиологического антикоагулянта — АТ III [7]. В настоящее время спектр изучаемых наследственно обусловленных тромбофилий постоянно расширяется. Важнейшими из наследственных факторов развития венозных тромбозов считают генетически обусловленную резистентность V фактора свертывания к активированному протеину С (АПС) вследствие мутации G1691A в гене V фактора (V Leiden), а также мутацию G20210A в гене протромбина, мутацию C677T в гене МТГФР [1, 8, 9].

Мутация V Leiden обусловлена заменой аргинина на глицин в полипептидной цепи нуклеотида 1691, вследствие чего фактор V утрачивает способность инактивироваться протеином С, что сопровождается повышением уровня активированного фактора V в плазме и усилением образования тромбина [9, 10]. В Европе и среди выходцев из Европы, проживающих в других регионах земного шара, частота мутации V Leiden составляет в популяции здоровых европеоидов от 1,6 до 6,3 % [9, 11, 12], в Японии, Китае — до 1% [9, 13]. Резистентность V фактора к АПС является одной из самых распространенных форм гематогенной тромбофилии, на долю которой приходится от 20 до 64% [9]. Риск развития венозных тромбозов у гетерозигот по этой аномалии может возрастать в 5—7 раз, у гомозигот — в 50—100 раз [12, 14]. Мутация G20210A в гене протромбина обусловлена заменой нуклеотида глутамина в позиции 20210 на аргинин и приводит к повышению стабильности м-РНК и, соответственно, уровня протромбина в крови [15]. Распространенность аллеля G20210A гена протромбина невелика и составляет 2—3% в популяции [16], а среди больных венозными тромбозами увеличивается до 12,3—16,2% [16, 17]. Противоречивый характер носят результаты исследований роли мутации C677T в гене МТГФР в возникновении заболеваний, связанных с ГГЦ, в том числе венозных тромбозов. Ряд исследователей связывают гомозиготный вариант мутации C677T в гене МТГФР

с низкой и средней степенью ГГЦ, известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Другие авторы рассматривают ГГЦ как фактор риска и венозных тромбозов.

Параллельно исследованию генетических маркеров тромбофилии научный поиск направлен на уточнение вклада антител к фосфолипидам (аФЛ) в развитие тромбоваскулярной патологии. История изучения АФС уходит корнями в прошлый век, когда были разработаны серологический метод диагностики сифилиса [18] и иммуноферментный метод определения антикардиолипидных антител (АКЛ) [19]. В 1986 г. G. Hughes и соавт. описали АФС, под которым в настоящее время понимают своеобразный симптомокомплекс, включающий рецидивирующие венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии (в первую очередь привычное невынашивание беременности), тромбоцитопению, а также другие неврологические, гематологические, кожные, сердечно-сосудистые синдромы при наличии в циркулирующей крови аФЛ, к которым относятся антитела к содержащимся в плазме отрицательно заряженным мембранным фосфолипидам — фосфатидилсерину, кардиолипину и др., а также к связанным с этими фосфолипидами гликопротеинам (2-гликопротеин-I, аннексин V) [20, 21]. Диагностические критерии АФС в настоящий момент продолжают разрабатываться. В 1999 г. в Саппоро (Япония) на VIII Международной конференции по АФС приняты предварительные диагностические критерии, которые используются в клинической практике [22].

Этот вариант гематогенной тромбофилии, ведущий признак которого — венозный тромбоз, является одной из частых приобретенных форм гематогенной тромбофилии, диагностируемой в 20—60% случаев при флеботромбозах различной локализации [23]. Однако истинная распространенность АФС в популяции больных венозными тромбозами остается неуточненной. В настоящее время АФС является общемедицинской проблемой, изучение которой давно вышло за рамки ревматических заболеваний, в частности системной красной волчанки (СКВ), при которой данная форма аутоиммунной гематогенной тромбофилии изучена наиболее хорошо. В связи с непредсказуемостью и многообразием клинических проявлений АФС можно назвать одной из самых загадочных форм гематогенных тромбофилий в клинике внутренних болезней. Особый интерес представляют сочетанные формы гематогенной тромбофилии (например, с генетически обусловленными) в связи с многократным увеличением степени риска развития тромбозов и тромбозэмболических осложнений.

Особенности клинического течения венозных тромбозов

Венозные тромбозы, как и любое заболевание, имеют динамическое течение, от которого нередко зависит прогноз трудоспособности и жизни пациента.

Варианты исходов венозных тромбозов:

- спонтанный лизис образовавшегося тромба;
- распространение тромбоза в проксимальном или дистальном направлении;
- отрыв тромба, чаще при флотирующем течении тромбоза, с развитием ТЭЛА;
- рецидив тромбоза аналогичной или другой локализации;
- организация тромботических масс с последующей реканализацией или формированием стойкой окклюзии вены.

В клинике внутренних болезней и хирургической практике особого внимания требует одно из тяжелейших осложнений тромбозов — ТЭЛА, наиболее частым источником которой является тромбоз глубоких вен нижних конечностей. ТЭЛА, в 20—30% протекающая бессимптомно, характеризуется высоким риском смертельного исхода [24, 25], не всегда обусловленным неадекватным лечением данной патологии. В общей структуре причин внезапных смертельных исходов массивная ТЭЛА занимает 3-е место. По данным отечественных авторов, основным источником является тромбоз в системе нижней поллой вены — до 84—93% случаев; в 3—7% — тромбоз в полостях правого сердца и системе верхней поллой вены. В 7—8% случаев источник ТЭЛА установить не удается.

Венозные тромбозы занимают особое место не только в общей хирургии, но и в клинике внутренних болезней в связи с развитием у больных хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЛГ), характеризующейся крайне неблагоприятным течением, ранней инвалидизацией больных и высокой смертностью в течение 5 лет.

Наш собственный опыт изучения структуры тромбофилии у больных венозными тромбозами молодого и среднего возраста [26] основан на обследовании 97 больных, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом и хирургическом отделениях ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в период с 2001 по 2004 г. Обследованы 57 мужчин и 40 женщин молодого и среднего возраста (18—65 лет) с документированным венозным тромбозом. Средний возраст для мужчин составил 33 года, для женщин — 35 лет.

Верификация тромбозов, топическая диагностика и оценка характера тромбозов вен нижних конечностей проводились по данным ультразвукового ангиосканирования с доплерографией

и цветным картированием кровотока в отделении рентгеноударноволнового дистанционного дробления камней и ультразвуковой диагностики ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.

Преимущественной локализацией флеботромбозов были глубокие вены голеней, подколенные вены (57%), илиофemorальный сегмент (28%) и система бедренных вен (22%). Тромбозы нижней поллой вены были диагностированы у 17 (18%) больных. Нетипичная локализация венозных тромбозов (подключичная, подмышечная, семенная вена) была выявлена у четырех больных. В двух случаях клиническая картина была представлена тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии при отсутствии по клиническим и инструментальным данным тромботического поражения системы вен нижних конечностей и малого таза. У половины больных отмечалось рецидивирующее течение венозных тромбозов.

Для выявления ТЭЛА в стационарных условиях оценивали клиническую картину, регистрировали ЭКГ, выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки, по показаниям — перфузионную сцинтиграфию легких с использованием внутривенного введения макроагрегатов альбумина, меченных ^{99m}Tc, и рентгеноконтрастную ангиопульмонографию. При обследовании пациентов проводился целенаправленный поиск известных факторов риска тромбозов (беременность — 16%, травма — 10%, ожирение — 8%, прием эстрогенсодержащих препаратов, оперативные вмешательства и авиаперелеты — по 6%). У 14 больных отмечалось сочетание факторов риска.

Наряду с общепринятыми лабораторными и инструментальными методами исследования определяли показатели внешнего и внутреннего пути свертывания крови, активность АТ III и системы протеина С, стимулированную агрегацию тромбоцитов с АДФ, показатели вязкости крови и вязкости плазмы. В соответствии с предварительными критериями АФС 1999 г. мы определяли наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) по скрининговым тестам (АЧТВ, каолиновое время свертывания плазмы — РенЭл-тест, тест с разведенным ядом гадюки Рассела — dRVVT, протромбиновое время с разбавленным тромбопластином — рПВ) с проведением подтверждающих тестов (добавление нормальной плазмы и избытка фосфолипидов); количественное определение антител к комплексу $\beta 2$ -ГП I с кардиолипином, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидиловой кислотой классов IgG и IgM иммуноферментным методом.

Определение мутации G1691A в гене V фактора свертывания крови (мутация V Leiden), G20210A мутации в гене протромбина, C677T му-

тация в гене МТГФР осуществляли методом ПЦР с проведением рестрикционного анализа амплифицированных участков ДНК в группе больных и в контрольной группе (56 здоровых лиц), сопоставимой по полу и возрасту. Уровень гомоцистеина плазмы крови (ГЦ) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с применением электрохимического детектирования.

Полученные результаты представлены на рис. 1. Нами были выявлены следующие особенности венозных тромбозов у больных молодого и среднего возраста.

1. Среди больных венозными тромбозами в возрасте от 18 до 65 лет генетические маркеры тромбофилии выявлены у 66%, АФС — у 21% больных, из них у 90% диагностирован первичный АФС, преимущественно у лиц мужского пола.

2. Наследственные факторы тромбофилии выявлены у 66% больных, из них у 52% обнаружена мутация в гене МТГФР, у 20% — мутация V Leiden и у 7% — мутация в гене протромбина. Мультигенные формы тромбофилии диагностированы у 16% больных венозными тромбозами. ГГЦ выявлена у 60% больных с мутацией в гене МТГФР.

3. У больных с АФС выявлены особенности тромбоваскулярной патологии: в 70% случаев венозные тромбозы развивались в отсутствие приобретенных факторов риска тромбозов; рецидивирующий характер ТЭЛА достоверно преобладал в группе пациентов с наличием АФС и отмечался у 30% больных указанной подгруппы; среди реологических показателей чаще определялось повышение показателей вязкости плазмы.

4. Сочетанные формы тромбофилии (АФС + мутация) выявлены у 14% больных венозными тромбозами и характеризовались более высокой частотой развития ТЭЛА (71%).

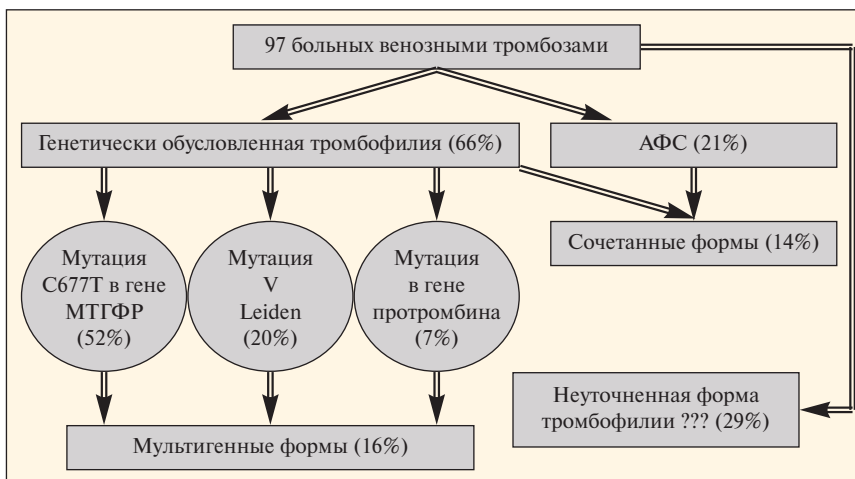


Рис. 1. Структура тромбофилии у больных венозными тромбозами молодого и среднего возраста

5. У больных с ТЭЛА мутация C677T в гене МТГФР встречается в 1,75 раза чаще, чем у больных с неосложненным течением венозных тромбозов.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют необходимость скринингового обследования больных молодого и среднего возраста с венозными тромбозами на наличие генетически обусловленных вариантов тромбофилий и АФС, выделения группы пациентов, имеющих сочетание различных факторов риска с целью выбора профилактической антикоагулянтной терапии и определения ее длительности.

Методы лечения и профилактики венозных тромбозов

Консервативная терапия является ведущим способом лечения венозной патологии и включает в себя системные лекарственные средства (антикоагулянты), топические препараты, а также средства компрессионного лечения, являющиеся неотъемлемой частью адекватного лечения.

Фармакологическое лечение венозных тромбозов (табл. 3, рис. 2).

- Антикоагулянты непрямого действия (синкумар, варфарин).
- Антитромботические средства прямого действия:
 - гепарины;
 - низкомолекулярные гепарины (НМГ);
 - гепариноиды;
 - прямые ингибиторы тромбина.
- Ингибиторы гемостатической функции тромбоцитов.
- Вазопротекторы.
- Тромболитики.

Гепарины представляют собой группу отрицательно заряженных сульфатированных мукополисахаридов, оказывающих прямое антикоагулянтное действие, а также дающих ряд других биологических эффектов. Различают следующие группы полисахаридных цепей гепаринов:

• фракции ди- и тетрасахаридов, которые лишены сродства к АТ III, поэтому не оказывают антикоагулянтного действия;

• крупномолекулярные фракции (молекулярная масса от 5400 до 24 000 Д), оказывающие в комплексе с АТ III преимущественно антитромбиновое и антикоагулянтное действие (замедление свертывания крови), но значительно более слабое ингибирующее влияние на фактор Ха;

• фракции из 5—17 моносахаридов (молекулярная масса 1700—5400 Д), характеризующиеся высокой аффинностью к АТ III и способностью в комплексе с последним инактивировать фактор Ха и в более слабой степени тромбин, что сближает действие этих фракций с НМГ.

Главной отличительной особенностью НМГ является преобладание в них фракций с молекулярной массой менее 5400 Д и почти полное отсутствие крупномолекулярных компонентов, преобладающих в обычном (нефракционированном) гепарине. НМГ преимущественно ингибируют фактор Ха (*анти-Ха активность*), а не тромбин (*анти-IIa активность*), чем обусловлен их именно противотромботический эффект на фоне слабой антикоагулянтной активности. Данная характеристика этих препаратов позволяет использовать такие дозы, которые эффективно предупреждают венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения при минимально выраженной гипокоагуляции, которая является лимитирующим фактором в длительном лечении больных венозными тромбозами. Большинство авторов подчеркивают, что при использовании всех НМГ геморрагические осложнения более редки и менее опасны, чем при лечении гепарином. Это относится и к развитию локальных геморрагий, инфильтрации и болезненности в зоне подкожных инъекций препаратов.

Высокая биодоступность (около 90%) и средняя продолжительность антитромботического эффекта после однократной инъекции (около суток) позволяют ограничиваться одной или двумя инъекциями в сутки и облегчают применение НМГ именно у тех пациентов, которым необходима длительная профилактика тромбозов. Значительно меньшее сродство НМГ к антигепариновому фактору тромбоцитов определяет их менее выраженную способность вызывать такое грозное осложнение, как гепарининдуцированная тромботическая тромбоцитопения (ГТТ). 1-й тип ГТТ (снижение числа тромбоцитов не более чем на 20%) развивается в течение первых часов или дней после назначения гепаринов, обычно протекает бессимптомно и не является противопоказанием для дальнейшего лечения. 2-й тип ГТТ — серьезное осложнение, обусловленное иммунной реакцией на назначение гепарина, протекающее с серьезными геморрагическими осложнениями, требующее немедленной отмены гепаринов и перевода на непрямые антикоагулянты.

Немаловажным следует считать тот факт, что НМГ в меньшей степени связывается с острофазовыми белками у больных воспалительными и неопластическими заболеваниями, что позволяет сохранить лечебный эффект без наращивания дозы.

Неспособность обычного гепарина и НМГ проникать трансплацентарно в плод позволяет ис-

Таблица 3. Основные группы препаратов, применяемых при лечении и профилактике венозных тромбозов

Препарат	Механизм действия	Начало действия	Показание	Путь введения	Противопоказания
Гепарин	В комплексе с АТ III — мощный ингибитор тромбина (анти-IIa активность), в меньшей степени — анти-Ха активность	Немедленно	Профилактика и лечение венозных тромбозов	В/в или п/к	Активное кровотечение, документированная гиперчувствительность, ГТТ
НМГ и гепариноиды	Ингибируют фактор Ха (анти-Ха активность), в меньшей степени — тромбин	Немедленно	Профилактика и лечение венозных тромбозов	П/к	Активное кровотечение, документированная гиперчувствительность, ГТТ
Прямые ингибиторы тромбина	Инактивируют тромбин без участия АТ III	Немедленно	Профилактика и лечение венозных тромбозов, лечение ГТТ	В/в	Активное кровотечение
Непрямые антикоагулянты (синкумар, варфарин)	Ингибируют синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X)	На 4—5-й день	Профилактика и лечение венозных тромбозов	<i>Per os</i>	Активное кровотечение, беременность, документированная гиперчувствительность
Тромболитики (стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза, ретаплаза)	Активация плазминогена, растворение фибрина и разрушение фибриногена	Немедленно	Лечение массивной ТЭЛА, венозных тромбозов	В/в	Активное кровотечение, послеоперационный период, травма, геморрагические заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт головного мозга

пользовать эти препараты при беременности для профилактики и лечения тромбозов, в комплексной терапии гестозов, невынашивания плода у женщин с генетически обусловленной тромбофилией, АФС.

Одним из современных НМГ, зарегистрированных в Российской Федерации, является препарат Фрагмин (дальтепарин) производства компании «Пфайзер». Молекулярная масса препарата составляет 5000 Д, производство основывается на выделении из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Соотношение анти-Ха и анти-IIa активности составляет 2,0:1, что позволяет использовать препарат длительно, не опасаясь значительных геморрагических осложнений в отсутствие частого лабораторного контроля.

Эффективность Фрагмина доказана при лечении тромбозов [27, 28], профилактике и лечении тромбозов у беременных [29], у больных с длительной иммобилизацией [30] и после ортопедических вмешательств [31], при профилактике свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при длительном проведении гемодиализа или гемофильтрации у больных с острой или хронической почечной недостаточностью [32].

В лечебных целях при остром тромбозе препарат назначают в дозе 100 МЕ/кг 2 раза в сутки под кожу живота; суточная доза не должна превышать 18 000 МЕ. Для профилактики тромбоэмболиче-

ских осложнений используют малые дозы Фрагмина — 2500 МЕ 1–2 раза в сутки.

Противопоказания:

- тяжелые нарушения со стороны свертывающей системы крови;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- септический эндокардит;
- травмы ЦНС, органов зрения, слуха, также хирургические вмешательства на этих органах;
- повышенная чувствительность к дальтепарину.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой, антагонистами витамина К, дипиридамолом, декстраном, фенилбутазоном, индометацином, сульфинпиразоном, пробенецидом, этакриновой кислотой, цитостатиками действие дальтепарина усиливается; при одновременном применении с антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, тетрациклином и аскорбиновой кислотой клиническая эффективность дальтепарина уменьшается.

Возможности применения НМГ у больных с генетически обусловленными тромбофилиями

Существует группа пациентов, страдающих венозными тромбозами, в основе патогенеза которых лежит мутация V Leiden, предрасполагающая к резистентности V фактора свертывания к активированному протеину, или дефицит естественных антикоагулянтов С и S. Известно, что лечебное действие антикоагулянтов непрямого действия может изначально ослабляться за счет ингибирующего влияния на синтез важнейших физиологических антикоагулянтов (протеинов С и S), что может привести к рикошетным тромбозам на фоне терапии, некрозам кожи (особенно в начале терапии кумаринами — 3–8-й день). У больных с мутацией V Leiden совместное назначение НМГ в период насыщения непрямыми антикоагулянтами с последующей отменой гепаринов позволяет предотвратить развитие венозных тромбозов, обусловленных снижением синтеза протеинов С и S. С другой стороны, у больных с недостаточностью АТ III препаратами выбора с антикоагулянтной целью являются наименее токсичные

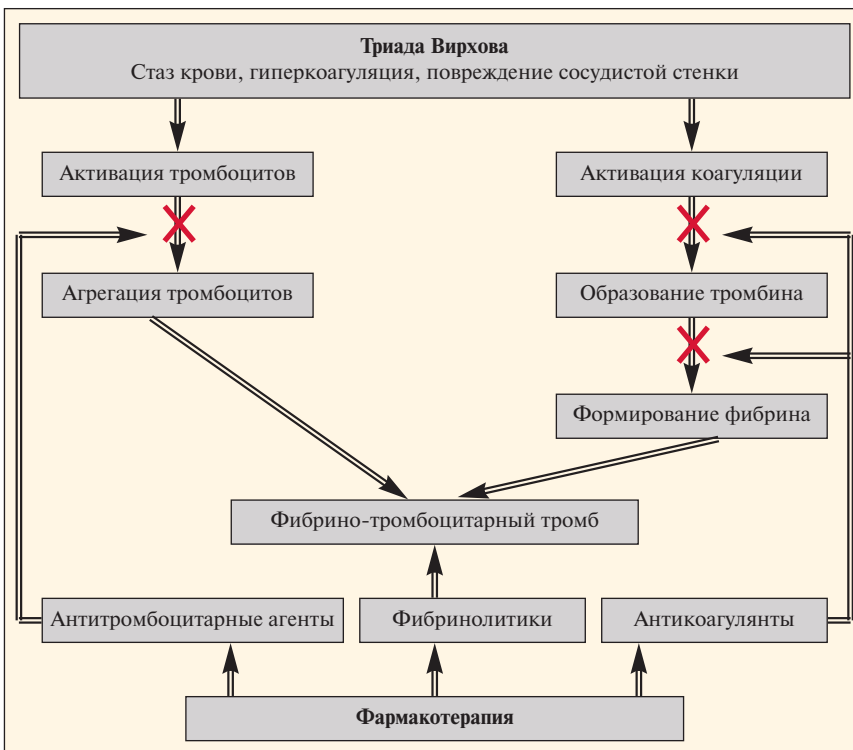


Рис. 2. Механизмы действия различных групп препаратов, применяемых в лечении и профилактике венозных тромбозов

кумарины (варфарин). Длительность профилактики рецидивов заболевания должна определяться в каждом конкретном случае в зависимости от наличия и сочетания приобретенных и генетически обусловленных факторов риска тромбозов и при кумулировании факторов риска может проводиться неопределенно долго, в ряде случаев пожизненно, особенно при рецидивирующем течении ве-

нозных тромбозов. Данные особенности механизма тромбообразования и действия различных групп антикоагулянтов демонстрируют и еще раз подчеркивают необходимость скрининга больных венозными тромбозами на наличие генетически обусловленной тромбофилии с целью дифференцированного подхода к лечению и профилактике тромбоземболических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Цивкина Л.П., Костюченко Г.И., Момот А.П. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий. Бюлл СО РАМН 2002;(2):51—5.
2. Rosendaal F.R. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82(2):610—9.
3. Dalen J.E., Alpert J.S. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17(4):259—70.
4. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl I):14—8.
5. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Проблемы гематологии и переливания крови 1996;(3): 5—15.
6. Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism. An overview. *Chest* 1986;89(5 Suppl):374S—383S.
7. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13: 516—30.
8. Martinelli I., Cattaneo M., Panzeri D., Mannucci P.M. Low prevalence of factor V:Q506 in 41 patients with isolated pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997;77(3):440—3.
9. Zoller B., Hillarp A., Berntorp E., Dahlback B. Activated protein C resistance due to a common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Annu Rev Med* 1997;48: 45—58.
10. Бертна Р.М. Молекулярные основы наследственных тромбофилий. Вестн РАМН 1997;(1):15—26.
11. Mari D., Manucci P.M., Duca F. et al. Mutant factor V (Arg 506 Gln) in healthy centenarians. *Lancet* 1996;347(9007):1044.
12. Gardner J. Factor V Leiden with deep venous thrombosis. *Clin Lab Sci* 2003;16(1):6—9.
13. Lu Y., Zhao Y., Liu G. et al. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTHFR gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population. *Thromb Res* 2002;106:7—12.
14. Manten B., Westendorp R. G., Koster T. et al. Risk factor profiles in patients with different clinical manifestations of venous thromboembolism: a focus on the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 1996;76(4):510—3.
15. Poort S.R., Rosendaal F.R., Retsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698—703.
16. Zalavras Ch.G., Giotopoulou S., Dokou E. et al. Prevalence of the G20210A prothrombin gene mutation in Northwestern Greece and association with venous thromboembolism. *Int Angiol* 2003;22(1):55—7.
17. Margaglione M., Brancaccio V., De Lucia D. et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest* 2000;118(5):1405—11.
18. Wassermann A. Über die entwicklung und den gegenwertigen stand der serodiagnostik gegenüber syphilis. *Berl Klin Wchnschr* 1907;44:1599.
19. Harris E.N., Gharavi A.E., Boey M.L. et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2(8361):1211—4.
20. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Huges): 10 лет изучения в России. *Клин мед* 1998;76(2):4—11.
21. Hughes G.R., Harris N.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486—9.
22. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309—11.
23. Bick R.L., Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin Nort Am* 1998;82(3):409—48.
24. Ferrari E., Baudouy M., Cerboni P. et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J* 1997;18(4): 685—91.
25. Goldhaber S.Z. Clinical overview of venous thromboembolism. *Vasc Med* 1998;3(1):35—40.
26. Бабадаева Н.М., Кириенко А.И., Леонтьев С.Г. и др. Клинические особенности антифосфолипидного синдрома у больных венозными тромбозами. *Клиницист* 2006;(2): 23—8.
27. Lee A., Levine M., Baker R. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146—53.
28. Dranitsaris G., Vincent M., Crowther M. Dalteparin versus warfarin for the prevention of recurrent venous thromboembolic events in cancer patients: a pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics* 2006;24(6): 593—607.
29. Nelson S.M., Greer I.A. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:413—27.
30. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al.; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group: Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110:874—9.
31. Bergqvist D., Hull R.D. Effective thromboprophylaxis administered close to the time of major orthopedic surgery: a review. *Am J Orthop* 2006;35(5): 226—30.
32. Козлова Т.В., Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Применение фрагмина при лечении больных терминальной хронической почечной недостаточностью программным гемодиализом. *Клин мед* 2005;83(9):45—9.