

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Кафедра хирургических болезней № 1, кафедра травматологии № 1

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. Тел. (863) 250-40-75. E-mail: rostgmu.ru*

Среди различных факторов высокого риска венозных тромбоэмболических событий много внимания уделяется врожденным тромбофилиям. Среди оперативных пособий наибольший риск тромбозов возникает при проведении протезирования крупных суставов. С целью выявления наследственных коагулопатий и профилактики тромбоза до госпитализации у 36 больных, которым планировалось протезирование крупных суставов, проводился скрининг на наличие скрытой тромбофилии (генетическая форма). С учетом выявленных нарушений назначена дифференцированная антитромботическая терапия.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбофилия, протезирование крупных суставов.

A. V. ALABUT, I. I. PROSTOV, I. I. KATELNITSKY, A. V. IVASHENKO, V. D. SIKILINDA

THE VALUE OF EVALUATION OF GENETIC RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS AT PROSTHETICS OF LARGE JOINTS

*Chair of surgical diseases № 1, chair of traumatology GBOU VPO «Rostov state medical university»
Minzdravotsrazvitiya of Russia,*

Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky In., 29. Tel. (863) 250-40-75. E-mail: rostgmu.ru

Among the various factors of high risk of venous thromboembolic events much attention is paid to the congenitive thrombophilia. Among the operational benefits the greatest risk of thrombosis in carrying out prosthetics of large joints. With the purpose of revealing of hereditary coagulopathy and prevention of thrombosis before hospitalization, in 36 patients, which was planned to be prosthetics of large joints, was screened for the presence of hidden τ thrombophilia (genetic form). With the account of the violations identified appointed differentiated antithrombotic therapy.

Key words: venous thromboembolism, treombophilia, prosthetics of large joints.

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из наиболее частых причин летальных исходов больных травматолого-ортопедического профиля [1, 2].

Источником ТЭЛА у больных с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата являются эмбологенные тромбозы глубоких вен (ТГВ) таза и нижних конечностей.

Наибольшую опасность представляют флотирующие тромбы и тромбоз, распространяющийся от подколенной ямки в проксимальном направлении на илеофemorальный и илеокавальный сегменты, – так называемый проксимальный ТГВ [1, 4].

Венозный тромбоз развивается при сочетании повреждения сосудистой стенки, замедления тока крови и изменения ее свойств. Эти элементы триады Вирхова (1859) появляются при любом оперативном вмешательстве или травме. Нарушение целостности тканей приводит к повреждению внутреннего слоя сосудистой стенки. Дефект эндотелия может возникнуть и опосредованно вследствие ишемии сосуда из-за его сдавления развивающимся отеком, гематомой, отломками костей и т. п. Замедление венозного кровотока происходит в результате уменьшения объема циркулирующей крови, спазма в системе микроциркуляции, гемоконцентрации и выключения «мышечной помпы» конечно-

стей. Травма и оперативное вмешательство приводят к сдвигу системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, что увеличивает вероятность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЕО). Частота венозных тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании коленного сустава, по мнению разных авторов, существенно различается. Без тромбопрофилактики частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) колеблется от 41% до 88%, проксимальный тромбоз регистрируется у 5–22% больных, тромбоэмболия легочной артерии без тромбопрофилактики встречается у 1,5–10% пациентов, фатальные случаи ТЭЛА регистрируются у 0,1–1,7% пациентов [1, 2, 4].

К факторам риска относят пожилой возраст больных и сопутствующие заболевания, влияющие на гемостаз: злокачественные опухоли, варикозная болезнь, тромбоз в анамнезе, нарушения обмена липидов. Особое значение имеют врожденные тромбофилии (дефициты антитромбина III, протеинов C/S, лейденская мутация V фактора, гипергомоцистеинемия, повышенное содержание фактора VIII и др.). У пациентов с генетически детерминированной тромбофилией риск развития ВТЕО составляет 2–25% [3, 6]. В сочетании с дополнительными факторами риск ВТЕО может повышаться до 15–70% [3, 5, 6]. Поэтому, учитывая данные исследований, с практической точки зрения

целесообразно учитывать генетический профиль больных при планировании протезирования крупных суставов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделений сосудистой хирургии и травматологии и ортопедии Ростовского государственного медицинского университета. С 2011 г. с целью выявления наследственных коагулопатий и профилактики тромбоза до госпитализации у 36 больных проводился скрининг на наличие скрытой тромбофилии (генетическая форма). С учетом выявленной «тромбофилической» составляющей назначение дифференцированной антитромботической терапии венозных тромбозомболических осложнений являлось патогенетически обоснованным. Изучали мутации 8 основных коагуляционных факторов. Результаты генотипирования представлены в таблице 1.

На основании выявленных мутаций пациентам назначалась индивидуальная медикаментозная терапия с целью подготовки к оперативному вмешательству.

ального тромбоза при наличии мутации протромбина возрастает на 20%.

2. Гетерозиготная мутация Лейдена F5:1691G>A в нашем исследовании была выявлена у одной (2,78%) пациентки при распространенности в популяции 2–7%. У носителей гетерозиготных мутаций FV Leiden риск тромбозов повышается в 3–8 раз, а у гомозигот – в 50–80 раз. Этот риск сопоставим с таковым при комбинации гетерозиготной мутации FV Leiden и мутации протромбина F2:20210G>A. В нашем исследовании больных с подобными комбинациями не было.

3. Полиморфизм седьмого коагуляционного фактора F7:10976G>A был выявлен у 5 (13,89%) больных при распространенности в популяции от 10% до 20%. При увеличении уровня FVII в плазме образуется большое количество тромбина, что может приводить к развитию тромбозов. Однако связь мутации Arg353Gln с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний постоянно дискутируется. Из 5 обследованных нами больных четверо имели кардиоваскулярную патологию,

Таблица 1

Распределение больных по количеству мутаций восьми основных коагуляционных факторов

Генотип	Норма		Гетерозиготная мутация		Гомозиготная мутация		Всего мутаций	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
F2:20210G>A	72	96,0	2	2,7	1	1,3	3	4,0
F5:1691G>A	73	97,2	1	1,3	1	1,3	3	4,0
F7:10976_G>A	62	80,0	10	13,3	3	4,0	13	17,3
F13:G>T	38	50,6	26	34,6	11	14,6	37	49,3
FGB:-455G>A	44	58,6	26	34,6	5	6,6	31	41,3
ITGA2:807C>T	24	32,0	30	40,0	11	14,6	41	54,6
ITGB3:1565T>C	50	66,6	20	26,6	5	6,6	25	33,3
PAI-1:-6755G>4G	15	20,0	41	54,6	19	25,3	60	80,0
Всего	378	63	156	26,0	56	9,3	213*	35,5**

Примечание: * – сумма больше 75, так как у одного больного имелось 2 мутации;

** – в среднем у каждого больного имелось около 4,8 мутаций.

Результаты

По данным и А. Д. Макацарии (2011), распространенность генетических форм тромбофилий в популяции составляет 15–20% [3]. В нашем исследовании мы не имели ни одного пациента, у которого бы отсутствовала мутация хотя бы по одному из исследуемых коагуляционных факторов. Иными словами, 100% больных имели генетически детерминированную тромбофилию.

1. У одного пациента была выявлена гетерозиготная мутация протромбина 20210G. При уточнении анамнеза больной имел семейный анамнез венозных тромбозов. Частота мутаций протромбина в популяции 2–4% [6], в нашем исследовании частота составила 2,78%. Риск тромбоза глубоких вен у пациентов с мутацией F2:20210G>A протромбина в 3,4 раза больше, чем в общей популяции. Риск спонтанного тромбоза выше у лиц старше 45 лет. Для пациентов младше 45 лет достаточно 1 фактора риска для возникновения тромбоза. Однако риск повторного тромбоза выше именно у пациентов до 45 лет. Риск развития артери-

представленную артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. У пятой пациентки в возрасте 39 лет при осмотре кардиологом патология выявлена не была.

4. Полиморфизм F13:G>T свертываемости крови по распространенности в нашей группе больных на третьем месте. Мутации выявлены у 17 (47,22%) больных, причем гетерозиготная мутация выявлена у 13 (36,11%) больных, а гомозиготная – у 4 (11,11%) пациентов, что несколько выше, чем в общей популяции. Частота полиморфизма в европейской популяции составляет 44%, у негроидной расы – 29%, в Азии лишь 2,5%. Снижение уровня фактора XIII сопровождается увеличением риска венозных тромбозомболических осложнений на 50%.

5. Полиморфизм гена фибриногена FGB:-455G>A выявлен у 14 (38,89%) больных, у 13 (36,11%) – гетерозиготный, у 1 (2,78%) – гомозиготный. Этот показатель значительно выше, чем в общей популяции, и на 4-м месте по распространенности в нашем исследовании. Распространенность полиморфизма в общей популяции

5–10%. Риск венозных тромбозов увеличивается в 4,3 раза при повышении уровня фибриногена более 5 г/л [3]. Полиморфизм FGB-455G>A ассоциируется также с повышением уровня сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии дополнительных факторов риска.

6. Полиморфизм ITGA2:807C>T – α -2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену) ITGA2: 807 C>T, гликопротеин Ia (VLA-2 рецептор) в структуре мутаций исследуемых больных занял второе место и составил 66,67% (24 человека). Гетерозиготная мутация выявлена у 15 (41,67%), гомозиготная мутация – у 9 (25%) больных. Аллель 807T встречается у 35% представителей кавказской расы, у оперированных нами пациентов этот показатель превышен почти вдвое. Клинические исследования свидетельствуют о том, что вариант 807T GPIa может ассоциироваться с повышением риска артериальных тромботических заболеваний в молодом возрасте и являться своеобразным генетическим маркером предрасположенности к ним, а также, возможно, и к микрососудистым нарушениям у больных сахарным диабетом [3]. При распространенности мутации α -2 интегрин 66,67% частота кардиоваскулярной патологии в нашем исследовании составила 78,92%, что вполне может объясняться в том числе и генетической предрасположенностью больных к сердечно-сосудистым заболеваниям.

7. Полиморфизм T/C, C/C ITGB3:1565T>C – β -интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена) ITGB3: 1565 T>C (гликопротеин IIIa [GpIIIa]) по распространенности среди больных занял пятое место и составил 30,56% (11 больных). Гетерозиготные мутации выявлены у 10 (27,78%), гомозиготные – у 1 (2,78%) больного. Частота мутаций у кавказской расы приблизительно 15%, что в 2 раза меньше полученных нами результатов. Основное клиническое значение мутации заключается в резистентности к терапии аспирином. Резистентность в сравнении с общей популяцией составляет 6:1, а у гомозиготных носителей мутации аномальный ответ на терапию аспирином наблюдается в 100% случаев. Выявленный полиморфизм потребовал от нас коррекции стандартной терапии антиагрегантами.

8. Полиморфизм ингибитора плазминогена PAI-1 был выявлен у 29 (80,56%) больных при его частоте в общей популяции 20%. В структуре мутаций у наших больных занял 1-е место. Гомозиготная мутация 4G/4G была выявлена у 9 (25%) больных, гетерозиготная 4G/5G – у 20 (55,56%) пациентов. Наиболее частым клиническим проявлением дефицита плазминогена являются тромбозы глубоких вен, тромбозы и тромбозы легочной артерии, в то время как артериальные тромбозы редки. Несмотря на то что гетерозиготная мутация является более благоприятным фактором, P. Wiklund и соавт. (2005) доказали по типу «случай – контроль», что полиморфизм PAI-1 4G/5G является не зависимым фак-

тором для развития инсульта, а при сочетании с другими генетическими и приобретенными факторами риска тромбоза значительно повышает риск тромбозов. У двух пациентов, у которых развился тромбоз, имел место полиморфизм PAI-1.

Гетерозиготный и гомозиготный полиморфизм PAI-1 достоверно чаще выявляется у больных с сахарным диабетом, метаболическим синдромом и избыточной массой тела. В нашем исследовании 31 пациент (86,11%) имел избыточную массу тела или страдал ожирением. Две пациентки страдали сахарным диабетом. По данным литературы, у пациентов с сахарным диабетом отмечается высокая резистентность к тромболитической терапии при инфаркте миокарда или периферической артериальной окклюзии [3, 5, 6]. К основным причинам резистентности относятся высокий уровень PAI-1: 6755G>4G и высокая агрегационная активность тромбоцитов. Полиморфизм PAI-1 является ключевой причиной сосудистых заболеваний, обуславливая состояние гиперкоагуляции, гиперлипидемии, смещения баланса в пользу атерогенных липопротеинов.

Результаты

У 97,22% больных имелась комбинация мутаций различных генов, участвующих в коагуляционном каскаде. В среднем у каждого больного имелось около трех мутаций, полиморфизм одного гена в такой комбинации всегда увеличивает риск ВТЭО и утяжеляет прогноз. Высокая частота распространения генных мутаций в исследуемой нами группе по сравнению с популяцией предполагает, что полиморфизм генов участвует в причинно-следственной связи формирования дегенеративно-дистрофических заболеваний за счет метаболического синдрома, а также в значительной степени усложняет лечение этой группы больных.

Всем пациентам обязательно исследовали гемостезиограмму для определения функционального состояния свертывающей системы крови.

У пациентов с высоким тромбофилическим риском и выраженными изменениями в гемостезиограмме (повышение РФМК>10, Д-Димер>500, снижение АЧТВ<24, МНО<1,0 и повышение фибриногена>6,0) проводилась обязательная предоперационная подготовка низкомолекулярным гепарином до нормализации показателей гемостезиограммы.

Показательным является клинический пример: женщина Н., возраст 56 лет, готовилась к эндопротезированию тазобедренного сустава. При обследовании в гемостезиограмме выявлено увеличение Д-Димера до 2500; РФМК – 24,0; АЧТВ – 23,0; фибриноген – 4,9; тромбиновое время – 20. При ПЦР-диагностике на тромбофилию у пациентки выявлено гетерозиготное носительство в F7:10976 G>A, F13:G>T,

Таблица 2

Показатели гемостезиограммы

Показатели	Абсолютные	%
АЧТВ	27,7± 1,3	35
МНО	1,2 ±0,8	57
Тромбиновое время	18,8 ± 0,8	37
Фибриноген	4,2 ±0,6	73
РФМК	6,5 ± 1,2	68
Д-Димер	250 ±1,8	54

ITGB3:1565T>C и гомозиготное носительство в FGB:-455G>A, ITGA2:807C>T 12, PAI-1:-6755G>4G. При этом у пациентки по данным УЗДИ тромботических изменений в венозной и артериальной системах не выявлено. Основные жалобы предъявляла на боли в пораженном суставе, периодические подъемы артериального давления. Учитывая выявленные изменения, пациентке начали терапию низкомолекулярными гепаринами, которая проводилась до получения нормальных показателей коагулограммы. В послеоперационном периоде пациентке была назначена также терапия НМГ еще в течение 10 дней, затем она переведена на терапию варфарином под контролем коагулограммы. Несмотря на высокий исходный риск ВТЭО, данного события не произошло.

Таким образом, определение коагуляционного звена гемостаза у пациентов, готовящихся к эндопротезированию суставов, позволяет:

- оценить риск развития тромботических осложнений: как ранних, так и отсроченных;
- своевременно и в полном объеме провести профилактические мероприятия тромботических осложнений;
- в послеоперационном периоде подобрать согласно генетическим особенностям антикоагулянтную или дезагрегационную терапию, что позволит избежать ошибок при назначении терапии.

Все вышеперечисленное представляет фармакоэкономическую выгоду, так как пациенту проводится

своевременная терапия патогенетическими препаратами с ориентацией на анализы, а не методом слепого подбора. Профилактические мероприятия позволяют сократить пребывания пациента на койке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баешко А. Д. Риск и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургии // Хирургия. — 2004. — № 1. — С. 61–69.
2. Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Лебедев И. С., Селиверстов Е. И. Тромбозы и тромбоэмболии. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8. № 7. — С. 34–39.
3. Макацария А. Д. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. — 2011. — 1056 с.
4. Савельев В. С. Флебология. Руководство для врачей / Под редакцией В. С. Савельева — М., 2001. — 664 с.
5. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing // J. thrombosis and thrombolysis. — 2011. — № 31. — P. 275–281.
6. Segal J. B., Brotman D. J., Necochea A. J., Emadi A., Wilson L. M. Predictive value of factor V leiden and prothrombin g20210a in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review // JAMA. — 2009. — № 301 (23). — P. 2472–2485.

Поступила 14.02.2013

А. С. АЛУБАЕВ, И. И. КАТЕЛЬНИЦКИЙ, С. В. ЛУКЬЯНОВ

СОЛИТАРНАЯ Фолликулярная НЕОПЛАЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Кафедра хирургических болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. Тел. (863) 250-40-74. E-mail: alubaev@mail.ru

Приведены результаты диагностики и лечения 247 пациентов, оперированных в 2010–2012 гг. в клинике РостГМУ по поводу одиночной фолликулярной неоплазии щитовидной железы. Дана клинко-морфологическая характеристика новообразований щитовидной железы у изученной группы больных. Оценена диагностическая ценность примененных до- и интраоперационных методов диагностики. Указаны возможные пути предупреждения ошибок диагностики и лечения при данной патологии. Предложен селективный подход к планированию объема хирургического вмешательства в зависимости от параметров новообразования, состояния щитовидной железы, а также с учетом мнения пациента. Приведен первый опыт применения экономной резекции доли щитовидной железы (расширенная биопсия опухоли) при одиночной фолликулярной опухоли.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярные опухоли, хирургическое лечение.

S. A. ALUBAEV, I. I. KATELNITSKY, S. V. LUKIANOV

SOLITARY FOLLICULAR NEOPLASM OF THE THYROID: OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT

The chair of surgical diseases № 1 Rostov state medical university, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky str., 29. Tel. (863) 250-40-74. E-mail: alubaev@mail.ru

The results of diagnostics and surgical treatment of 247 patients operated for solitary thyroid follicular neoplasm during last three years are given. Clinical data and morphological pattern of the tumors were studied. Diagnostic value of preoperative and intraoperative methods used in this group of patients was estimated. Selective approach for treatment solitary follicular neoplasia of the thyroid depending on the characteristics of the tumor and the thyroid has been proposed. Possibility of the treatment of follicular lesion of the thyroid using lobe resection (excision biopsy) has been discussed.

Key words: thyroid, follicular neoplasm, surgical treatment.